Стерлинг Дж. Вест

СЕКРЕТЫ РЕВМАТОЛОГИИ



Вопросы, которые вам зададут

• на экзамене • на врачебном обходе • в клинике

Стерлинг Дж. Вест

СЕКРЕТЫ РЕВМАТОЛОГИИ

Перевод с английского
под общей редакцией
д-ра мед. наук, проф. **В. Н. Хирманова**

Москва **БИНОМ**
Санкт-Петербург **НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ**

1999

УДК 616-002.7
ББК 55.5
В387

Перевод с англ.: О. Л. Гордеев, С. В. Гуреев, К. Н. Косовская, Е. А. Моисеева, О. Н. Русанов

Вест С. Дж.
В387 **Секреты ревматологии**/Пер. с англ. — М.–СПб.: "Издательство БИНОМ"–"Невский Диалект", 1999. — 768 с., ил.

В книге на современном уровне изложены вопросы диагностики, профилактики и лечения патологических состояний, объединяемых термином "ревматические болезни". Рассмотрены механизмы возникновения воспалительных реакций, иммунологические аспекты ревматизма, методы обследования пациентов, системные и местные проявления заболеваний соединительной ткани. В отдельных разделах представлены болезни, связанные с нарушением обмена веществ, патологией эндокринной и кроветворной систем, несуставные поражения опорно-двигательного аппарата, ревматические заболевания у детей. Приведены исчерпывающие сведения о методах лечения, реабилитации и психосоциальной адаптации больных.

Для врачей различных специальностей и студентов медицинских учебных заведений.

Оформление обложки серии "Секреты медицины" разработано художником Э. Люледжаном

ISBN 5-7989-0137-8 (Издательство БИНОМ)
ISBN 5-7940-0035-X (Невский Диалект)
ISBN 1-56053-154-1 (англ.)

Оглавление

IV. СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

V. ВАСКУЛИТЫ: ПЕРВИЧНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ

XII. ОПУХОЛИ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

XIII. РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

XIV. РАЗЛИЧНЫЕ (НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ) РЕВМАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

XV. ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

От редактора перевода

Подобных книг для врачей мало. А жаль, ведь медицина — это и наука, и искусство, и ремесло. Чтобы стать просвещенным и искушенным мастером — мало штудировать учебники и изучать руководства, надо еще проникнуть в тайны медицины. Если в учебнике рассказывается коротко о главном, а в клиническом руководстве — обстоятельно обо всем, то в предлагаемой книге маститые знатоки ревматологии раскрывают читателям сокровенные тайны врачевания.

Ревматология — это относительно недавно появившийся раздел медицины. Уследить за ее стремительным развитием, вбирающим в себя достижения терапии, иммунологии, микробиологии, биохимии, фармакологии, а тем более научиться применять эти знания для пользы больного невероятно трудно... Но становится возможным при знакомстве с этой замечательной книгой. “Секреты” в ней не спрятаны, а изложены в ясной последовательности, отражающей всю структуру современной ревматологии. Не могу не отметить многоликость и необычность книги — в ней ультрасовременная информация соседствует со сведениями об истории ревматологии и персоналиях (как о врачах, так и о пациентах); основательность — с лапидарным стилем, со множеством “шпаргалок” — мнемоническими кодами, легкими для запоминания и потому столь ценимыми студентами. И все же главное достоинство книги — раскрытие многочисленных тайн профессии врача-ревматолога.

“Секреты” можно было бы назвать и учебником, и руководством, но столь увлекательных учебников и руководств просто не бывает.

Профессор В. Н. Хирманов

Предисловие

Познание без размышления бесполезно. Размышление без познания опасно.
Конфуций (551–478 до н. э.)

Оливер Уэнделл Холмс (Oliver Wendell Holmes) верно отразил в медицинском эссе, что “лечение больного — это всегда суть обучения медицине”. Действительно, приобретение навыков в процессе оказания помощи пациентам является одним из самых мощных методов познания. Наш опыт постоянно пополняется, когда мы читаем о болезнях пациентов, которых лечим. И все же студенты и практикующие врачи что-то упускают даже при тщательном анализе всех симптомов, описанных в руководствах по данной патологии. Информация о том, что является самым важным в лечении пациента, не всегда легко доступна. Книга “Секреты ревматологии” адресована студентам-медикам и практикующим врачам, чтобы оказать помощь в лечении пациентов с ревматическими заболеваниями.

“Секреты ревматологии” представлены в форме вопросов и ответов, которые являются отличительным признаком всех книг данной серии. Главы книги собраны в 16 разделов, в каждом из которых особое внимание уделяется какому-либо понятию. Все системные и несистемные ревматические заболевания, неожиданно встреченные в клинической практике, мы обсуждаем во время циклов обучения и к моменту сдачи экзаменов считаем эти вопросы рассмотренными. Каждая глава содержит основные сведения по иммунологии, патофизиологии, важнейшим клиническим проявлениям и практические рекомендации по лечению. Авторы, где это было возможно, старались представить информацию в форме мнемонических правил, таблиц и пиктограмм для лучшего запоминания самых важных положений. Мы надеемся, что читатель найдет “Секреты ревматологии” интересными и практически полезными во благо пациентов.

Стерлинг Вест, M.D.

Благодарности

Будучи редактором, хочу выразить благодарность:

всем сотрудничавшим со мной авторам глав;

миссис Линду Лоер за исключительную административную поддержку и большое чувство юмора, помогавшее работать над книгой;

Линду Белфус за помощь и терпение, без которых мне было бы сложно редактировать “Секреты ревматологии”;

моим пациентам, преподавателям и студентам за все, чему они меня научили.

Авторы

Ramon A. Arroyo, M.D., FACR
Assistant Professor, Department of Medicine, F. Edward Hebert School of Medicine, Bethesda, Maryland; University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas

Daniel F. Battafarano, D.O., FACP, FACR
Assistant Chief, Rheumatology Service, Department of Medicine, Brooke Army Medical Center; Clinical Assistant Professor, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas

Nicholas J. Battafarano, M.D., FACAI
Resident, Department of Psychiatry, Tripler Army Medical Center, Honolulu, Hawaii; formerly, Staff Allergist, Fitzsimons Army Medical Center, Aurora, Colorado

Vance J. Bray, M.D., FACR
Arthritis Affiliates, P. C., Colorado Springs, Colorado

Matthew T. Carpenter, M.D., FACR
Assistant Professor, Department of Medicine, F. Edward Herbert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

David Harris Collier, M.D., FACR
Associate Professor, Department of Medicine, University of Colorado Health Sciences Center; Chief of Rheumatology, Denver General Hospital, Denver, Colorado

Gregory J. Dennis, M.D., FACP, FACR
Associate Professor, Department of Medicine, F. Edward Herbert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland; Chief of Rheumatology and Clinical Immunology, Walter Reed Hospital, Washington, D.C.

J. Woodruff Emlen, M.D., FACR
Associate Professor, Department of Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Raymond J. Enzenauer, M.D., FACP, FACR
Chief, Rheumatology Service, Department of Medicine, Fitzsimons Army Medical Center, Aurora, Colorado

Alan R. Erickson, M.D., FACR
Assistant Chief, Rheumatology Service, Department of Medicine, Fitzsimons Army Medical Center, Aurora, Colorado

David R. Finger, M.D., FACR
Chief, Rheumatology Service, Department of Medicine, William Beaumont Army Medical Center, El Paso, Texas

Terri H. Finkel, M.D., Ph.D., FACR
Associate Professor, Departments of Pediatrics, Immunology, and Biochemistry, National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

William R. Gilliland, M.D., FACR
Assistant Professor, Department of Internal Medicine, F. Edward Hebert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland

Douglas E. Hemler, M.D., FAAPMR, FAAEM
Clinical Instructor, Physical Medicine and Rehabilitation, University of Colorado Health Sciences Center; Medical Director, Occupational Medicine and Urgent care, Primera Health Care, Denver, Colorado

Luis Gonzalez, M.D.
Director, Department of Radiology, Northern Dutchess Hospital, Rhineback, New York

Robert A. Hawkins, M.D., FACP, FACR
Associate Clinical Professor, Department of Medicine, Wright State University School of Medicine, Dayton, Ohio

J. Roger Hollister, M.D., FACR
Professor, Department of Pediatrics, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Edmund H. Hornstein, D.O., FACR
Staff Rheumatologist, Madigan Army Medical Center, Tacoma, Washington

Robert W. Janson, M.D., FACR
Associate Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Mark Jarek, M.D., FACR
Staff Rheumatologist, Department of Medicine, William Beaumont Army Medical Center, El Paso, Texas

John Keith Jenkins, M.D., FACR
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology/Molecular Immunology, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi

Brian L. Kotzin, M.D., FACR
Professor, Department of Medicine and Immunology, University of Colorado Health Sciences Center; Professor of Pediatrics and Medicine, National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, Denver, Colorado

Elizabeth Kozora, Ph.D.
Assistant Professor, Department of Psychiatry, University of Colorado Health Sciences Center; Department of Medicine, National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, Denver, Colorado

James S. Louie, M.D., FACP, FACR
Professor, Department of Medicine, and Chief of Rheumatology, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California

Mark Malyak, M.D., FACR
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Michael T. McDermott, M.D., FACP
Clinical Professor, Department of Medicine, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Michael A. O'Connell, M.D., FACAI
Assistant Chief and Co-Training Program Director, Allergy-Immunology Service, Fitzsimons Army Medical Center, Aurora, Colorado

James R. O'Dell, M.D., FACP, FACR
Professor of Medicine and Chief of Rheumatology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska

Steven A. Older, M.D., FACP, FACR
Chief, Rheumatology Service, Department of Medicine, Brooke Army Medical Center; Associate Clinical Professor, Department of Medicine, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas

Kevin M. Rak, M.D.
Chief of Radiology, Divine Savior Hospital, Portage, Wisconsin

John A. Reister, M.D.
Associate Clinical Professor, Department of Orthopedics, Brooke Army Medical Center, San Antonio, Texas

Cynthia Faye Rubio, M.D.
Assistant Director of Medical Education, Internal Medicine Residency Program, Georgia Baptist Medical Center, Atlanta, Georgia

Richard Jay Shea, M.D., FACP
Chief, Medical Consultation Service, Department of Internal Medicine, Fitzsimons Army Medical Center, Aurora, Colorado

James David Singleton, M.D., FACR
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Robert T. Spencer, M.D., FACR
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Scott A. Vogelgesang, M.D., FACP, FACR
Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa

Sterling G. West, M.D., FACP, FACR
Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver; Clinical Director, Autoimmune Disease Center, National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, Denver, Colorado

Danny Claude Williams, M.D., FRCPC, FACR
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado

Список сокращений

AZT — зидовудин
HBV — вирус гепатита В
HLA — человеческий лейкоцитарный антиген
HPV B19 — парвовирус человека B19
ICD — International Classification of Disease (Международная классификация болезней)
MAI — Mycobacterium avium-intracellulare
MT — Mycobacterium tuberculosis
OI — *Ostegenesis imperfecta* (несовершенный остеогенез)
p-ANCA — перинейтрофильные цитоплазматические антитела
АА — амилоид А
АВГ — активный волчаночный гломерулонефрит
АДФ — аденозиндифосфат
аКЛ — антикардиолипиновые антитела
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АНА — антинуклеарные антитела
АНЦА — антитела к цитоплазме нейтрофилов
АОР — Американское общество ревматологов
АПК — антигенпрезентирующие клетки
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АС — анкилозирующий спондилит
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
АТ — артериит Такаясу
АТС — антитела к тканям сердца
АТФ — аденозинтрифосфат
аФЛ — антифосфолипидные антитела
аЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
БАРС — базисные антиревматические средства
ВА — височный артериит
ВЗК — воспалительное заболевание кишечника
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВК — время кровотечения
ВЛГ — венерическая лимфогранулема
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГАГ — гликозаминогликаны
ГБ — гипертензия беременных
ГВ — гранулематоз Вегенера
ГВУ — гипервариабельный участок
ГКА — гигантоклеточный артериит
ГКГ — главный комплекс гистосовместимости
ГОА — гипертрофическая остеоартропатия
ДГИ — диссеминированная гонококковая инфекция
ДПФК — дигидрат пирофосфата кальция
ДИГС — диффузный идиопатический гиперостоз скелета
ДМ — дерматомиозит

ДМСО — диметилсульфоксид
ДМФ — дистальные межфаланговые (суставы)
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПГН — диффузный пролиферативный гломерулонефрит
ДПС — дегенеративное поражение суставов
ДЭХА — двухэнергетическая рентгеноабсорбциометрия
ЖК — жирная кислота
ЖКСЦ — жирная кислота средней цепи
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗПП — запястно-пястный (сустав)
ЗСТ — заболевания соединительной ткани
ИМФ — инозинмонофосфат
ИПЛ — интерстициальное поражение легких
ИТП — идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
КВН — красная волчанка новорожденных
КВСК — каолиновое время свертывания крови
КК — коллагеновый колит
КПТ — карнитинпальмитоилтрансфераза
КТ — компьютерная томография
КФ — креатинфосфат
КФК — креатинфосфокиназа
ЛДГ — лактатдегидрогеназа
ЛНЭ — лихорадка неясной этиологии
ЛТ — лейкотриены
ЛЦВ — лейкоцитокластический васкулит
МАДА — миоаденилдезаминаза
МБАРП — модифицирующие болезнь антиревматические препараты
МК — микроскопический колит
МКВ — миозит с клеточными включениями
МКОВ — микроскопия капилляров околоногтевого валика
ММ — молекулярная масса
МП — микроскопический полиартериит
МПО — миелопероксидаза
МРГ — мультицентричный ретилогистиоцитоз
МРЕА — медленно реагирующая субстанция анафилаксии
МРИ — магнитно-резонансное исследование
НЗСТ — недифференцированное заболевание соединительной ткани
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НЯК — неспецифический язвенный колит
ОА — остеоартрит
ОБМ — основной белок миелина
ОЖСЕ — общая железосвязывающая емкость
ОПС — ограничение подвижности суставов
ОРЛ — острая ревматическая лихорадка
ОФК — основные фосфаты кальция
ОФР — острофазовая реакция
П-АНЦА — перинуклеарные АНЦА
ПБЦ — первичный билиарный цирроз

ПВ — протромбиновое время
ПВИ — простой вариабельный иммунодефицит
ПВНС — пигментный виллезонодулярный синовит
ПГ — простагландин
ПДМВ — потенциалы действия мышечных волокон
ПДМЕ — потенциал действия моторной единицы
ПДМС — полидиметилсилоксан
ПДСН — потенциал действия сенсорного нерва
ПКС — передняя крестовидная связка
ПлФ — плюснефаланговый (сустав)
ПМ — полимиозит
ПМФ — проксимальные межфаланговые (суставы)
ПМЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты
ПН — почечная недостаточность
ПОБ — преходящий остеопороз беременных
ПТГ — паратиреоидный гормон
ПФ — пястно-фаланговые (суставы)
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЧ — перстне-черпаловидный (хрящ)
ПШГ — пурпура Шенлейна–Геноха
РА — ревматоидный артрит
РВМ — разрыв вращающей манжеты
РНП — рибонуклеопротеин
РПМ — ревматическая полимиалгия
РПХ — рецидивирующий полихондрит
РСД — рефлекторная симпатическая дистрофия
РСК — реакция связывания комплемента
РТГА — реакция торможения гемагглютинации
РТК — рецептор Т-клеток
РФ — ревматоидный фактор
САА — синдром антифосфолипидных антител
СДИЛ — синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза
СДЛИ — синдром диффузной лимфоцитарной инфильтрации
СЖ — синовиальная жидкость
СЗК — синдром запястного канала
СЗСТ — смешанное заболевание соединительной ткани
СКВ — системная красная волчанка
СКК — синдром карпального канала
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
СПНИ — скорость проведения нервных импульсов
СРБ — С-реактивный белок
СРСД — синдром рефлекторной симпатической дистрофии
ССД — системная склеродермия
ССЛ — семейная средиземноморская лихорадка
СТИТ — синдром трения илиотибиального тракта
СХУ — синдром хронической усталости

СЧС — синдром Черджа–Страусса
СЭМ — синдром эозинофильной миалгии
ТАО — тромбангиит облитерирующий
ТИМП — тканевый ингибитор металлопротеаз
ТЦА — трициклические антидепрессанты
УЗИ — ультразвуковое исследование
УП — узелковый периартериит
ФАТ — антитела к фосфолипидам
ФД — фиброзная дисплазия
ФНО — фактор некроза опухоли
ФР — феномен Рейно
ХМЭ — хроническая мигрирующая эритема
ХПН — хроническая почечная недостаточность
Ц-АНЦА — цитоплазматические АНЦА
ЦНС — центральная нервная система
ЦТК — цикл трикарбоновых кислот
ЭГ — эозинофильная гранулема
ЭМГ — электромиография
ЭФ — эозинофильный фасциит
ЮАС — ювенильный анкилозирующий спондилит
ЮДМ — ювенильный дерматомиозит
ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит

Редактор посвящает эту книгу:

жене, Бренде,— лучшему другу;

детям, Дейс и Мэтью,— радости моей жизни;

сестре Кэрен, которая преодолевает все трудности;

родителям, Патриции и Куртису, учившими меня следовать мечте,

потому что всего можно добиться;

их любовь, поддержка и одобрение делают все осмысленным

I. Общие положения

Ревматизм — это собирательное понятие, включающее многие острые и хронические страдания, которые не имеют названия и вызываются различными причинами.

Вильям Хеберден (1710–1801),
"Комментарии по анамнезу и лечению заболеваний", гл. 79

ГЛАВА 1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ВЛИЯНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ЗДОРОВЬЕ

Sterling West, M.D.

1. Что такое ревматология?

Раздел медицины, посвященный изучению ревматических заболеваний и нарушений функции и/или структуры костно-мышечной системы.

2. Каковы истоки ревматологии?

I в. н. э. Впервые в литературе появилось понятие *rheuma* (ревма). *Rheuma* относится к "субстанции, которая течет", возможно образуется из *phlegm* (флегмы). Это "первичный сок", по определению древних, который образовывался в мозге и перетекал в различные части тела, вызывая нездоровье.

1642 г. Термин "ревматизм" был введен в литературу французским врачом д-ром Балло (G. Baillou), который подчеркивал, что артрит может быть проявлением системного заболевания.

1928 г. В США д-р Пембертон (R. Pemberton) организовал Американский комитет по лечению ревматизма, переименованный в Американскую ассоциацию по изучению и лечению ревматических заболеваний (1934 г.), затем в Американскую ревматическую ассоциацию (1937 г.) и, наконец, в Американское общество ревматологов ([АОР] 1988 г.).

1940-е гг. Термины "ревматология" и "ревматолог" были предложены д-рами Холландером и Комро.

3. Как много известно ревматических/костно-мышечных синдромов?

Свыше 120.

4. Как в разные годы классифицировались ревматические/костно-мышечные синдромы?

1904 г. Д-р Голдвайт, хирург-ортопед, впервые попытался классифицировать артриты. Он выделил пять категорий: подагра, инфекционные артриты, гипертрофические артриты (остеоартриты), атрофические артриты (ревматоидные) и хронические ворсинчатые артриты (травматические).

1964 г. Классификация Американской ревматической ассоциации.

1983 г. Классификация Американской ревматической ассоциации была пересмотрена и вошла в 9-ю редакцию Международной классификации болезней (International Classification of Disease — ICD). В настоящее время идет работа над 10-й редакцией.

5. Классификация Американской ревматической ассоциации 1983 г. очень большая по объему. Существует ли более простая схема?

Можно выделить 10 основных категорий ревматических заболеваний:

I. Системные заболевания соединительной ткани.
II. Васкулиты.
III. Серонегативные спондилоартропатии.
IV. Инфекционные артриты.
V. Ревматическая патология в сочетании с метаболическими, эндокринными и гематологическими заболеваниями.
VI. Патология костей и хрящей.
VII. Наследственные и врожденные нарушения метаболизма в сочетании с ревматическими синдромами.
VIII. Несуставные и регионарные нарушения костно-мышечной системы.
IX. Опухоли и опухолеподобные образования.
X. Смешанная ревматическая патология.

6. Каково происхождение и в чем различия между коллагеново-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями соединительной ткани?

1942 г. Д-р Клемперер (Klemperer) ввел термин "диффузные коллагеновые болезни", основываясь на стадиях патологического процесса при системной красной волчанке (СКВ) и склеродерме.

1946 г. Д-р Рич (Rich) предложил термин "коллагено-сосудистые заболевания" на основе изучения патологического процесса при васкулите, которое выявило, что первичное повреждение характеризуется вовлечением эндотелия сосудов.

1952 г. Д-р Эрич (Ehrich) предложил термин "заболевания соединительной ткани", который постепенно вытеснил термин "коллагено-сосудистые заболевания".

Таким образом, оба термина используются как синонимы, хотя если быть точным, то только наследственные нарушения функции и строения коллагена (глава 59) являются диффузными коллагеновыми заболеваниями.

7. Насколько распространены ревматические/костно-мышечные нарушения?

Приблизительно 30 % населения имеют симптомы артрита и/или боли в спине. Только у ⅔ пациентов (т. е. 20 % популяции) проявления достаточно выражены, что заставляет их обращаться за медицинской помощью. Распространенность костно-мышечных нарушений с возрастом увеличивается.

8. Сколь часто ревматические/костно-мышечные нарушения становятся причиной первичного обращения?

Примерно 1 на 5–10 первичных амбулаторных обращений составляют больные с ревматическими/костно-мышечными нарушениями. Интересно, что 66 % пациентов не старше 65 лет. Самые частые проблемы: остеоартриты, боли в спине, подагра, фибромиалгия и тендиниты/бурситы.

9. Какова частота встречаемости различных ревматических/костно-мышечных нарушений у населения?

Распространенность ревматических/костно-мышечных нарушений среди населения США

НАРУШЕНИЯ	ВСТРЕЧАЕМОСТЬ (%)	ЧИСЛО ПАЦИЕНТОВ (млн чел.)
Все костно-мышечные нарушения	15–20	37–50
Артропатии		
Остеоартриты	5	10–15
Ревматоидный артрит	1	2–3
Ювенильный ревматоидный артрит	0,06	0,15
Кристаллический артрит	1	2–3
Спондилоартропатии	0,5	1–1,5
Заболевания соединительной ткани		
Системная красная волчанка (СКВ)	0,006	0,015
Склеродермия	0,002	0,005
Боли в спине/шее		
Хронические	5	10–15
Ревматизм мягких тканей	3–5	5–10
Фибромиалгия	1	2–3

Для сравнения, примерно 20 млн человек в США страдают гипертензией и 5 млн — сахарным диабетом.

10. Каково влияние ревматической/костно-мышечной патологии на заболеваемость и смертность населения?

	ПРОЦЕНТ ОТ ВСЕГО НАСЕЛЕНИЯ (США)
Симптомы артрита	30
Симптомы, требующие обязательного лечения	20
Нетрудоспособность из-за артрита	5–10
Полная инвалидность из-за артрита	0,5
Смертность от ревматических заболеваний	0,02

Боли в суставах и позвоночнике — это вторая (после респираторных заболеваний) причина острой нетрудоспособности и главная причина хронической нетрудоспособности среди всего населения. С целью восстановления функции суставов проводится 10 % всех хирургических операций.

11. Каковы экономические потери от ревматических/костно-мышечных заболеваний?

Затраты в системе здравоохранения, обусловленные патологией костно-мышечной системы, составляют 149 млрд долл. в год, или 2,5 % от валового национального дохода США. Свыше 30 % работоспособного населения (18–64 лет) не могут заниматься профессиональной деятельностью из-за этих заболеваний.

Избранная литература

Benedek T. G. A century of american rheumatology. Ann. Intern. Med., 106: 304–312, 1987.

Bradley E. M. The provision of rheumatologic services. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology, London, Mosby, 1994, 1-9.1–1-9.10.

Decker J. L. Glossary Subcommittee of the ARA Committee on Rheumatologic Practice: American Rheumatism Association nomenclature and classification of arthritis and rheumatism. Arthritis Rheum., 26: 1029–1032, 1983.

Pincus T., Mitchell J., Burkhauser R. Substantial work disability and earnings losses in individuals less than 65 with osteoarthritis: Comparisons with rheumatoid arthritis. J. Clin. Epidemiol., 42: 449–457, 1989.

Reynolds M. D. Origins of the concept of collagen-vascular diseases. Semin. Arthritis Rheum., 15: 127–131, 1985.

Yelin E., Callahan L. F. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. Arthritis Rheum., 38: 1351–1362, 1995.

ГЛАВА 2. ДЕСЯТЬ ЗОЛОТЫХ ПРАВИЛ РЕВМАТОЛОГИИ

Sterling West, M.D.

Ревматология может быть проблемой для врачей различных специальностей. Хотя в медицине ничего не бывает на 100 %, я предлагаю “золотые правила”, соблюдение которых полезно при обследовании пациентов с ревматической/костно-мышечной патологией. Я ограничился десятью правилами, но, конечно, к ним можно добавить и другие:

1. Хорошо собранный **анамнез** и **объективный осмотр** в сочетании со знанием анатомии скелета и мышц — это самое важное при обследовании пациента с ревматической патологией. Вы должны изучать пациента!

2. Не назначайте **лабораторных анализов**, если не знаете, зачем это надо сделать. Продумайте свои дальнейшие действия еще до получения результатов анализов с отклонениями от нормальных показателей.

3. При остром воспалении одного сустава необходима **аспирация суставной жидкости** для исключения гнойного и кристаллического артрита.

4. Любому пациенту с хроническим воспалением одного сустава, длящимся более 8 нед, необходима биопсия синовиальной оболочки, если не удалось выяснить этиологию артрита.

5. **Подагра** обычно не встречается у женщин до периода менопаузы и не затрагивает межпозвоночные суставы.

6. Большинство **болей в плече** носят околосуставной характер (т. е. это бурситы или тендиниты), большинство болей в пояснице не требуют хирургического лечения.

7. Если у пациента **остеоартрит** суставов, то обычно у него нет первичного остеоартрита (т. е. пястно-фалангового, лучезапястного, локтевого, плечевого, голеностопного) и его необходимо обследовать на предмет вторичной причины остеоартрита (метаболические нарушения и т. п.).

8. Первичная **фибромиалгия** не возникает у пациентов старше 55 лет; она характерна для больных с костно-мышечными болями, у которых имеются отклонения в лабораторных анализах.

9. Не обязательно, что все пациенты с положительным **ревматоидным фактором** страдают ревматоидным артритом, так же как не все пациенты с положительной реакцией на **антинуклеарные антитела** (АНА) страдают системной красной волчанкой.

10. Если у пациента с установленным системным ревматическим заболеванием отмечается лихорадка или многообразные жалобы, ищите **инфекцию** или другие неревматические причины, прежде чем отнести наблюдаемые симптомы и синдромы к ревматической патологии. Несомненно, что инфекция чаще становится причиной смерти пациентов с ревматическими заболеваниями, чем их основная болезнь.

Помните, ничего не бывает на 100 %!

ГЛАВА 3. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ КОСТНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

Sterling West, M.D.

1. Назовите две основные функции костно-мышечной системы.

Поддержание тела в вертикальном положении и целенаправленные движения. Двигательная активность человека зависит от эффективного взаимодействия суставов и нейромышечных структур.

2. Назовите пять составляющих костно-мышечной системы.

(1) Мышцы, (2) сухожилия, (3) связки, (4) хрящи, (5) кости. Все эти структуры обеспечивают функции суставов.

3. Соединительные ткани различаются строением макромолекул. Назовите макромолекулярный состав структурных элементов соединительной ткани.

Коллаген, эластин, адгезины, протеогликаны.

КОЛЛАГЕН

4. Сколько типов коллагена существует? В каких тканях конкретные типы встречаются наиболее часто?

Коллагены являются самыми распространенными белками организма и составляют 20–30 % от общей массы тела. Существует как минимум 14 типов коллагена. Уникальные свойства и строение каждого из них позволяют тканям, которые они формируют, выполнять определенные функции.

Типы коллагена и их распространение в тканях

ТИП	КЛАСС	ТКАНЕВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ
I	Интерстициальный	Кости, сухожилия, суставная капсула и синовиальные оболочки, кожа
II	Интерстициальный	Гиалиновые хрящи, стекловидное тело
III	Интерстициальный	Кровеносные сосуды, кишечник
IV	Базальная мембрана	Плотная пластина (*lamina densa*) базальной мембраны
V	Интерстициальный	См. коллаген I типа

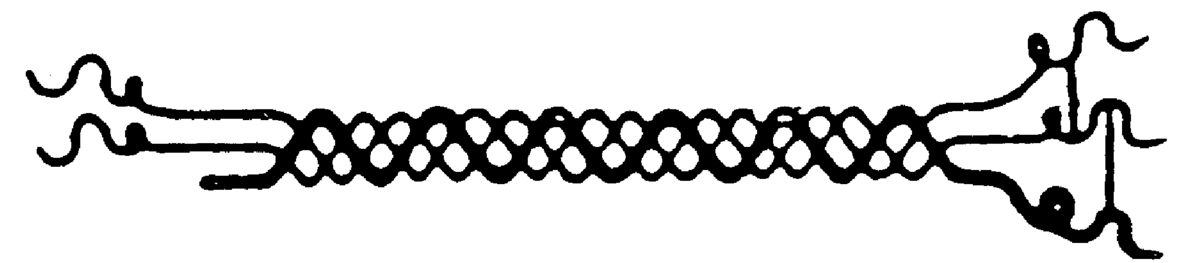
ТИП	КЛАСС	ТКАНЕВОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ
VI	Нефибриллярный	Интима аорты, кожа, почки, мышцы
VII	Нефибриллярный	Амнион, дермоэпидермальные фиксирующие волокна
VIII	Короткоцепочечный	Эндотелиальные клетки, мембрана десцеметова оболочка
IX	FACIT	См. коллаген II типа, роговица
X	Короткоцепочечный	Зона роста хряща
XI	Интерстициальный	Гиалиновый хрящ
XII	FACIT	См. коллаген I типа
XIII	Нефибриллярный	Эндотелиальные клетки
XIV	FACIT	Кожа, сухожилия

FACIT — волокносвязанные коллагены с тремя разорванными спиралями (Fibril-associated collagens with interrupted triple helices).

5. Опишите особенности строения молекул всех типов коллагена.

Тройная спираль является отличительной чертой строения молекул всех типов коллагена. Уникальность структуры обусловлена наличием трех полипептидных цепей (α-цепей), закрученных относительно друг друга и главной цепи вправо. Растянутые от аминогрупп до карбоксильных концов обе α-цепи имеют нецепочечные компоненты, называемые телопептидами. В главных интерстициальных коллагенах спиралевидные цепи непрерывны, тогда как в коллагенах другого класса (нефибриллярных, короткоцепочечных, FACIT) цепи могут иметь неспиралевидные участки протяженностью 1–12 сегментов.

Первичная структура α-цепей характеризуется повторяющимся триплетом X-Y-Глицин. X и Y могут быть любыми аминокислотами, но чаще всего это, соответственно, пролин и гидроксипролин. В целом примерно 25 % остатков в триплете цепочек состоит из пролина и гидроксипролина. Также часто обнаруживается гидроксилизин. В абсолютном большинстве интерстициальных коллагенов (I, II типов) триплет цепочки содержит около 1000 аминокислотных остатков — $(X\text{-}Y\text{-Глицин})_{333}$.



Структура молекулы интерстициального (фибриллярного) коллагена в форме тройной спирали с концевыми телопептидами

6. Назовите основные классы и типы коллагена, соответствующие каждому классу.

- Интерстициальные (фибриллярные) коллагены – типы I, II, III, V, XI. Наиболее крупный класс коллагенов, которые образуют внеклеточные структуры большинства соединительных тканей. Они характеризуются таким же пределом прочности на разрыв, как стальная проволока.
- FACIT (фибриллярные коллагены с перерывами в спиралевидной структуре) – типы IX, XII, XIV. Эти коллагены связаны с интерстициальными (фибриллярными) и встречаются в тех же тканях.
- Коллагены со специфической структурой и функциями:
  - коллаген базальной мембраны – тип IV;
  - нефибриллярные коллагены – типы VI, VII, XIII;
  - короткоцепочечные коллагены – типы VIII, X.

7. Как синтезируются интерстициальные коллагены?

1. Выявлено как минимум 20 генов, кодирующих различные цепи коллагена. Установлено, что эти гены содержат кодирующие последовательности (эксоны), разделенные большими некодирующими последовательностями (интронами). ДНК считывается с образованием мРНК-предшественницы, которая переводится в функциональную мРНК путем иссечения и сращивания, что сопровождается удалением мРНК, закодированной интронами. Обработанная мРНК покидает ядро и транспортируется к полирибосомам в эндоплазматическом ретикулуме, где образуются полипептидные цепи.

2. Полипептидные цепи гидроксилируются пролилгидроксилазой и лизингидроксилазой. Для работы этих ферментов в качестве кофакторов необходимы O_2, Fe^{2+}, α-кетоглютарат и аскорбиновая кислота. Снижение содержания гидроксипролина клинически проявляется цингой (дефицитом аскорбиновой кислоты), которая является следствием нестабильности молекул из-за изменения их структуры и разрушения протеазами.

3. Происходит гликозилирование остатков гидроксилизина, что важно для секреции молекул мономеров проколлагена.

4. Формируются межцепочечные дисульфидные мостики, что сопровождается образованием спиралевидной структуры коллагена.

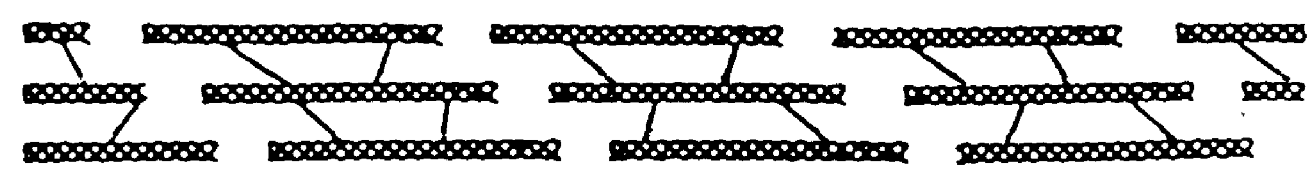
5. Секреция проколлагена во внеклеточное пространство.

6. Переход проколлагена в коллаген за счет отщепления проколлагенпептидазой концевых амино- и карбоксилтелопептидов.

7. Организация молекул мономеров коллагена в фибриллы (микрофибриллы) и переплетение фибрилл.

8. Агрегация “конец в конец” и боковая агрегация фибрилл с образованием коллагеновых волокон.

Размеры молекулы коллагена составляют 300 нм в длину и 1,5 нм в ширину, причем каждая молекула имеет пять выдвинутых участков длиной 68 нм. Эти участки расположены по одной линии в сформированных фибриллах, хотя каждая молекула коллагена подвижна по отношению к другой приблизительно на $^1/_4$ часть своей длины. Поэтому очевидно, что существует множество этапов, где в процессе биосинтеза коллагена могут возникнуть дефекты, приводящие к болезням (глава 59).



Самоорганизация молекул коллагена в волокна за счет поперечных сшивок

8. Какие ферменты участвуют в разрушении коллагена? Как регулируется их функция?

Самые важные коллагенолитические ферменты, отвечающие за расщепление коллагена I типа, принадлежат к **матричной металлопротеиназной группе**. Этот фермент (ММП1) секретируется в неактивной форме, а при активации расщепляет молекулу коллагена в единственном специфическом участке — 75 % от аминоконца (между 775–776-м остатками α1(I)цепи). Желатиназы и стромализин разрушают затем раскрывающиеся фрагменты.

Активность коллагеназ способны блокировать α_2-макроглобулин и тканевой ингибитор металлопротеаз (ТИМП). Вероятно, что для других типов коллагена имеются

специфичные коллагеназы, способные их разрушать. Для определения скорости обмена (синтеза и разрушения) коллагена измеряют концентрации проколлагеновых пептидов в сыворотке крови, гидроксипролина и пиридоксина/деоксипиридинолина в моче.

ЭЛАСТИН И АДГЕЗИН

9. Что такое эластин, где он находится?

Эластиновые волокна — это элементы соединительной ткани, способные удлиняться при гидратировании и возвращаться к исходной длине. Они составляют значительную часть массы сухого вещества многих органов (связки — до 70–80 %; легкие и крупные кровеносные сосуды, такие как аорта,— 30–60 %; кожа — 2–5 %). Эластин — полимер, состоящий из мономеров тропоэластина, который содержит 850 аминокислот, преимущественно валин, пролин, глицин и аланин. При образовании из молекул тропоэластина волокна — остатки лизина поперечно связываются с формированием десмозина и изодесмозина, которые присущи только эластину. Эластазы, являющиеся сериновыми протеазами, отвечают за разрушение эластина. Эластазы содержатся в тканях, макрофагах, лейкоцитах и тромбоцитах; они способны повреждать стенки кровеносных сосудов с последующим формированием аневризм при васкулитах. Концентрация десмозина в моче служит критерием деградации эластина.

10. Перечислите важнейшие адгезины, присутствующие внутри клеток и в составе базальной мембраны.

Фибронектин — соединительная ткань
Ламинин — базальная мембрана
Хондронектин — хрящи
Остеонектин — кости

Эти белки имеют специфичные адгезивные и другие важные свойства.

11. Что такое фибриллин?

Фибриллин — больших размеров гликопротеин, кодируемый геном, расположенным в 15-й хромосоме. Фибриллин функционирует в составе микрофибриллярных протеинов, формирующих основу эластина. Этот гликопротеин обнаруживается в виде изолированных пучков микрофибрилл кожи, кровеносных сосудов и некоторых других тканей. Нарушения в строении и функции фибриллина являются причиной синдрома Марфана (глава 59).

ПРОТЕОГЛИКАНЫ

12. Каковы различия между протеогликанами и гликозоаминогликанами?

Протеогликаны — это гликопротеины, содержащие одну или несколько сульфатированных гликозоаминогликановых цепей (ГАГ). Их классифицируют по центральному протеину, кодируемому отдельными генами. **ГАГ** подразделяются на пять типов: хондроитин сульфат, дерматан сульфат, гепаран сульфат, гепарин и кератан сульфат. ГАГ являются частью протеогликанов.

13. Где расположены протеогликаны?

Протеогликаны синтезируются клетками соединительной ткани. Они могут оставаться связанными с поверхностью клеток (синдекан, бетагликан), межклеточными соединениями (серглицин) или базальной мембраной (пергликан). Связанные с клетками протеогликаны содержат в основном гепарин/гепаран сульфат или хонд-

роитин сульфат. Протеогликаны также секретируются во внеклеточный матрикс (аггрекан, визикан, декорин, бигликан, фибромодулин); в этом случае главным компонентом их являются хондроитин сульфат, дерматан сульфат или кератан сульфат.

14. Расскажите о метаболизме протеогликанов в организме.
Протеогликаны разрушаются протеиназами, освобождают ГАГ; последние захватываются клетками путем эндоцитоза, а затем происходит их разрушение в лизосомах гликозидазами и сульфатазами. Дефекты в строении и функции этих ферментов приводят к возникновению заболеваний, называемых **мукополисахаридозами**.

КОСТНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА

15. Как классифицируются сочленения костей?
Синартрозы: швы на черепе, в месте соединения отдельных костей тонкой фиброзной тканью.

Амфиартрозы: смежные кости соединены гибким волокнистым хрящом, позволяющим ограничивать объем движений (лобковый симфиз, часть крестцово-подвздошного сочленения, межпозвоночные диски).

Диартрозы (синовиальные суставы)**:** это самые распространенные и подвижные суставы, имеющие синовиальную оболочку. Подразделяются на шарообразные и имеющие впадину (тазобедренный), блоковидные, или шарнирные (межфаланговые), седловидные (первый пястно-запястный) и плоские (тугоподвижные), пателло-феморальный.

16. Какие основные ткани формируют диартрозоподобный (синовиальный) сустав?
Диартрозоподобный сустав состоит из **гиалинового хряща**, покрывающего поверхности двух или более противоположных костей. Ткани сустава окружены **синовиальной капсулой**. Некоторые суставы содержат **мениски** из фиброхряща. Не стоит забывать, что полость сустава — пространство, в котором может скапливаться нечто постороннее. В норме давление внутри сустава отрицательное (–5,7 см вод. ст.), сравнимо с окружающим атмосферным.

17. Опишите микроскопическое строение нормальной синовиальной оболочки.
Синовиальная выстилка в норме сформирована слоем синовиальных клеток, толщина которого 1–3 клетки. Она покрывает все внутрисуставные структуры, кроме контактирующих между собой суставных хрящей. Клетки синовиальной оболочки, находящиеся в матриксе, богаты коллагеном I типа и протеогликанами.

Существует два основных типа клеток синовиальной оболочки, различить их удается только с помощью электронной микроскопии. Клетки **типа А** — макрофагоподобные, являются первичными фагоцитами. Клетки **типа В** — фибробластоподобные, секретируют гиалуронат, повышающий вязкость синовиальной жидкости.

В синовиальной жидкости обнаружены другие клетки — антигенпрезентирующие, называемые дендритными, и тучные. Синовиальная оболочка не имеет ограничительной базальной мембраны; содержит жир и лимфатические сосуды, фенестрированные микрососуды и нервные волокна, исходящие из капсулы и околосуставных тканей.

18. Почему синовиальная жидкость вязкая?
Вязкость ей придает гиалуроновая кислота, синтезируемая синовиальными клетками типа В. Синовиальная жидкость по консистенции и внешнему виду в норме напоминает белок куриного яйца.

19. Каковы физические характеристики синовиальной жидкости коленного сустава в норме.

Цвет — бесцветная и прозрачная.

Количество — тонкая пленка, покрывающая синовиальную оболочку и хрящи внутри сустава.

Количество клеток — < 200/мм^3, нейтрофилов — < 25 %.

Белок — 1,3–1,7 г/дл (13–17 г/л)(20 % содержания плазмы крови).

Глюкоза — до 20 мг/дл (до 0,1 ммоль/л) в сыворотке через 6 ч после еды.

Температура — 32 °С (периферические суставы холоднее, чем тело).

pH — 7,4.

20. Каковы функции, строение и состав суставного хряща?

Суставные хрящи **не васкуляризованы** и **не имеют иннервации**; эти функции выполняет окружающая соединительная ткань, которая способна поглощать энергию ударов и противостоит силам сдвига. Эти свойства обусловлены уникальным строением внеклеточного матрикса.

Нормальный хрящ состоит из обширной популяции специализированных клеток, называемых **хондроцитами** и обеспечивающих синтез и восстановление внеклеточного матрикса. Этот матрикс представлен в основном коллагеном и протеогликанами. В частности, коллаген II типа (> 90 %) составляет 50–60 % массы **сухого** вещества хряща. Коллаген образует сеть из волокон, что формирует определенную структуру хрящевой ткани.

Протеогликаны — второй значительный компонент суставного хряща. Они образуют супрамолекулярные скопления (аггрекан) с молекулярной массой (ММ) 2–3 млн. Данное образование протеогликанов состоит из центрально расположенной тонкой нити гиалуроновой кислоты, к которой нековалентно присоединены и стабилизированы протеином мономеры протеогликанов (преимущественно состоящих из кератан сульфата и хондроитин сульфата).

Образование напоминает по виду ершик для мытья бутылок и имеет молекулярную массу 200 млн. Протеогликаны встраиваются в структуру коллагена. Отрицательно заряженные протеогликаны, взаимоотталкиваясь, вызывают растяжение коллагена, которому противодействуют эластические силы (устанавливается равновесие между силами растяжения и сокращения). В состав хряща входят также другие типы коллагена (V, VI, IX, X, XI), два белка (хондронектин, анхорин) и липиды.

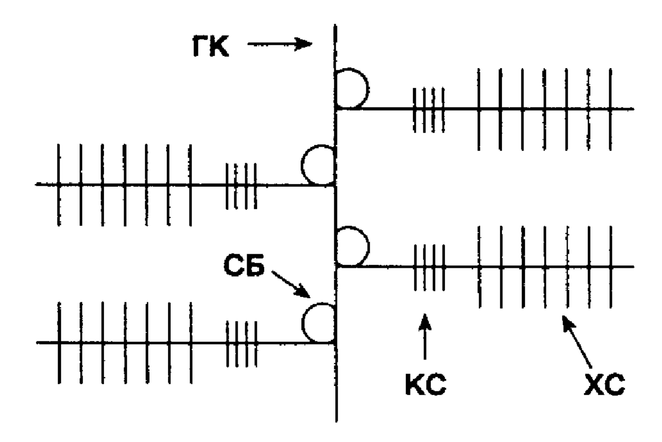


Схема агрегации протеогликанов суставного хряща. Гиалуроновая кислота (ГК) является основой. Мономеры протеогликана (аггрекан) увеличивают промежутки по разные стороны от гиалуроновой кислоты. СБ — связанный белок; КС — кератан сульфат; ХС — хондроитин сульфат

Вода также является одним из самых важных компонентов суставного хряща и составляет до 80 % его массы. Она удерживается в хряще за счет взаимодействия с агрегатами протеогликанов.

21. Что такое четыре зоны хряща?

Различные молекулярные компоненты хряща образуют высокоорганизованную структуру, которая неодинакова на разной его глубине. Выделяют четыре зоны, среди которых:

1. **Поверхностная (тангенциальная) зона** (10 %) — самая маленькая. Волокна коллагена тонкие и расположены горизонтально по отношению к подхрящевой кости. Содержит мало ГАГ. Эта зона называется **блестящей пластинкой**.
2. **Средняя (промежуточная) зона** (50 %) — самая большая зона. Коллагеновые волокна толще и располагаются в форме радиальных пучков. Содержит много протеогликанов и воды.
3. **Глубокая (радиальная) зона** (20 %) содержит самое большое количество коллагеновых волокон, расположенных радиально (перпендикулярно) по отношению к подхрящевой кости, в ней много хондроцитов.
4. **Зона обызвествления** отделяет хрящ от кости. Коллагеновые волокна проникают через эту зону и скрепляют хрящ с костью.

22. Как хондроциты получают питательные вещества, если хрящ не имеет кровоснабжения?

Сформированный хрящ не снабжен сосудами, хондроциты получают питание за счет диффузии из синовиальной жидкости. Диффузия облегчается при увеличении нагрузки на сустав. При нагрузке вода из хряща переходит в синовиальное пространство. В состоянии покоя гидрофильные свойства протеогликанов хряща способствуют всасыванию воды обратно в хрящ, что обеспечивает диффузию питательных веществ из синовиальной жидкости.

23. Почему пациенты с остеоартритами чувствуют боль, несмотря на то, что хрящ не имеет собственной иннервации?

Пациенты ощущают боль из-за раздражения субхондральной кости, которая подвергается разрушению так же, как и хрящ. Кроме того, избыточное скопление синовиальной жидкости является причиной растяжения суставной капсулы или синовиальной оболочки, имеющих иннервацию. Даже незначительное воспаление синовиальной оболочки причиняет боль.

24. Каковы антифрикционные свойства жидкости в диартроидальных суставах?

Диартроидальные (синовиальные) суставы — это механические структуры, в которых коэффициент трения ниже, чем при катании на коньках по льду. Существуют три источника смазки для суставов.

- Гидродинамическая смазка: при нагрузке на суставной хрящ вода выходит из него. Она образует водяной слой, отделяющий и защищающий взаимодействующие поверхности хряща.
- Пограничный слой смазки: малый гликопротеин, называемый **любрицином**, вырабатывается клетками синовиальной оболочки. Он расположен на суставном хряще, в участках, где формируется защитный слой из молекул воды.
- Гиалуроновая кислота продуцируется клетками синовиальной оболочки, ее молекулы смазывают контактирующую поверхность между синовиальной

оболочкой и хрящом. Не участвует в смазке соприкасающихся хрящевых поверхностей.

25. Как происходит обмен матрикса суставного хряща?

В здоровом суставном хряще хондроциты делятся редко. Хондроциты синтезируют и замещают основные компоненты внеклеточного матрикса. Протеогликаны чаще обновляются (примерно за неделю), чем коллаген (требуется около месяца). Разрушение этих макромолекул осуществляется протеолитическими ферментами. Металлопротеазы (коллагеназы и стромализин) являются самыми важными участниками этого процесса. Цитокины (интерлейкин-1 и α-фактор некроза опухоли) могут быть дополнительными регуляторами дегенеративного процесса, в то время как трансформирующий β-фактор роста и инсулиноподобный фактор роста-1 оказывают анаболическое действие на метаболизм хондроцитов. Для определения степени (скорости) разрушения хряща проводится анализ жидких сред организма с применением моноклональных антител к коллагену II типа и протеогликанам (кератан сульфату).

26. В чем отличие между связками и сухожилиями?

Связки — это специализированный тип соединительной ткани, позволяющий соединяться костям. Они нередко укрепляют капсулу и обеспечивают стабильность сустава. **Сухожилия** прикрепляют мышцы к костям. Оба образования состоят в основном из коллагена I типа.

27. Опишите типы и строение костей.

Кость является минерализованной соединительной тканью, представленной двумя подтипами: **кортикальной** (или компактной) и **губчатой** (или трабекулярной). Кортикальные кости формируют 80 % скелета и тела длинных трубчатых костей. Губчатые кости контактируют с клетками костного мозга и образуют тела позвонков, тазовые кости, проксимальные отделы бедренных костей.

Костная ткань состоит преимущественно из коллагена I типа и представлена тремя видами клеток: рассасывающими минерализованную кость — **остеокластами**, синтезирующими белки костного матрикса — **остеобластами**, а также **остеоцитами**, являющимися, возможно, остебластами, которые секретируют костный матрикс и остаются в нем. Остеоциты связаны между собой системой канальцев. Скелет содержит 99 % кальция всего организма, 80–85 % фосфора и 66 % магния.

28. Сколько мышц в организме человека?

Примерно 640. Мышцы составляют 40 % массы тела взрослого человека.

29. Опишите строение мышц.

Скелетная мышца состоит из клеток, называемых **волокнами**. Волокна группируются в **пучки**.

Мышечные волокна являются частью **двигательных единиц**, включающих мотонейрон передних рогов спинного мозга и все мышечные волокна, иннервируемые из этого участка. Мышечные волокна, входящие в одну двигательную единицу, одинаковы. Различные волокна внутри одного пучка иннервируются разными мотонейронами.

По характеру метаболизма и реакции на раздражение мышечные волокна делят на три типа: 1, 2a и 2b. Тип волокон может измениться в результате реиннервации мотонейроном другого типа, физических нагрузок (дискутабельно) и заболеваний.

Однако наследственность — самый важный фактор распространенности волокна того или иного типа. В среднем мышцы состоят на 40 % из волокон 1-го типа и на 60 % из волокон 2-го типа.

Каждое мышечное волокно окружено плазматической мембраной — **сарколеммой**. Волокна содержат **миофибриллы**, актин, тропонин, тропомиозин и миозин, которые являются сократительными белками. Миофибрилламенты погружены в саркоплазму и объединены в волокна более крупного размера — **фибриллы**, которые окружены саркоплазматическим ретикулумом. Связь между сарколеммой и саркоплазматическим ретикулумом осуществляется через сеть канальцев, называемую **Т-канальцевой системой**.

30. Охарактеризуйте три типа мышечных волокон.

- **Тип 1** (медленные, окислительные волокна; красные волокна). Медленно отвечают на электростимуляцию. Устойчивы к утомлению при повторной стимуляции. Содержат много митохондрий и высших липидов. При тренировке выносливости (бег на длинные дистанции) метаболизм в этих волокнах возрастает.
- **Тип 2а** (быстрые, окислительно-гликолитические волокна): по свойствам занимают промежуточное место между типом 1 и типом 2b.
- **Тип 2b** (быстрые, гликолитические волокна; белые волокна): быстро реагируют, развивают значительную силу сокращения, но и быстро устают. В этих волокнах содержится больше гликогена и выше активность миофосфорилазы и миоаденилат дезаминазы. Интенсивные физические нагрузки (у тяжеловесов, спринтеров, прыгунов) ведут к гипертрофии этих волокон.

31. Как происходит сокращение и релаксация мышц?

Мышечные сокращения происходят благодаря наличию коротких миофиламентов в мышечном волокне. Стимуляция вызывает **потенциал действия**, проводящийся по сарколемме, затем через Т-канальцевую систему к саркоплазматическому ретикулуму. Это вызывает высвобождение кальция в саркоплазме. Повышается концентрация кальция, **актин** переводится из неактивного состояния, формирует актин-миозиновые поперечные связи и вызывает сокращение коротких миофиламентов. Мышечные волокна остаются сократившимися до тех пор, пока кальций путем активного транспорта не удаляется в саркоплазматический ретикулум, что приводит к релаксации. АТФ, электролиты (натрий, калий, кальций, магний) и три АТФ-азы необходимы для нормального сокращения и расслабления волокон (глава 76).

Избранная литература

The musculoskeletal system. In: Schumacher H. R. Jr. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 5–15.

Structural molecules of connective tissues. In: Schumacher H. R. Jr. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 16–26.

2 Зак. 3514

II. Научные основы понимания ревматических болезней

Источник всех знаний лежит в желании знать причины.
Вильям Хазлитт, 1829

Развитие науки серьезно замедляется изучением того, что не требует изучения и непознаваемо...
Иоганн Вольфганг фон Гете, 1825

ГЛАВА 4. ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУННОМ ОТВЕТЕ

Michael O'Connell, M.D.

1. Что представляют собой два вида иммунитета, участвующих в защите организма?

Виды иммунитета

	ВРОЖДЕННЫЙ	ПРИОБРЕТЕННЫЙ
Физические барьеры	Кожа, слизистые оболочки	Иммунные системы слизистой оболочки
Факторы крови	Комплемент	Антитела
Клетки	Макрофаги, нейтрофилы	Лимфоциты
Медиаторы клеточного воспаления	Монокины	Лимфокины

2. Опишите активный и пассивный приобретенный иммунитет.

Активный иммунитет назван так потому, что организм человека борется с антигеном. Самым лучшим примером активного иммунитета является **иммунизация**, при которой вакцина, содержащая экзоантиген, вводится в неиммунизированный организм, что приводит к выработке в нем специфических антител и лимфоцитов "памяти".

Пассивный иммунитет обусловлен передачей растворимых готовых факторов (антител или клеток) от иммунизированного индивидуума к неиммунизированному, после чего реципиент уже не нуждается в предварительном контакте с антигеном. Примером формирования пассивного иммунитета является парентеральное введение сывороточного иммуноглобулина для профилактики редких инфекций.

3. Чем отличаются два главных типа лимфоцитов?

- **Т-лимфоциты**, или Т-клетки, являются тимусзависимыми и имеют Т-клеточные рецепторы на поверхности. Эти клетки могут быть отделены от других лимфоцитов с помощью моноклональных антител, которые распознают CD3 (компонент Т-клеточного рецептора). Постоянно циркулирующие в крови лимфоциты в основном представлены Т-клетками.

- **В-лимфоциты,** или В-клетки, образующиеся в костном мозге, секретирующие антитела. Эти клетки имеют на поверхности иммуноглобулины.

4. Специфический иммунный ответ может быть различен в зависимости от первичного задействования Т- или В-клеток. Назовите эти виды иммунитета.

1. **Гуморальный иммунитет** ответственен за иммунный ответ с участием антител, продуцируемых В-клетками и плазматическими клетками (особый вид В-клеток).

2. **Клеточный иммунитет** является промежуточным, осуществляется посредством Т-клеток, секретирующих цитокины, и сигнальных эффекторных клеток, необходимых для полного клеточно-гуморального иммунного ответа.

5. Как антитела участвуют в воспалении и иммунном ответе?

Существуют три основных способа, посредством которых антитела проявляют иммунологическую активность:

1. Антитела могут покрывать и нейтрализовывать чужеродные микроорганизмы, не позволяя им размножаться в макроорганизме.

2. Антитела двух классов (IgM и IgG) активируют систему комплемента в результате хемотаксиса клеток, повышения сосудистой проницаемости и прицельного цитолиза.

3. Антитела покрывают инородные частицы (опсонизация), повышая эффективность фагоцитоза нейтрофилами и макрофагами, имеющими на своей поверхности иммуноглобулиновые рецепторы.

6. Против каких видов микроорганизмов гуморальный (опосредованный через антитела) иммунитет является самым важным в защите макроорганизма?

Против бактерий, имеющих полисахаридную капсулу. Пациенты с тяжелым дефицитом антител (гипогаммаглобулинемия) страдают заболеваниями придаточных пазух носа и пневмониями, вызванными микроорганизмами, имеющими капсулу.

7. Назовите четыре основных класса антител. Каковы их специфические роли в гуморальном иммунитете?

Для запоминания удобен мнемонический ключ **GAME:**

G — IgG, его концентрация в сыворотке крови самая высокая, отлично проникает в ткани и через плаценту. Фиксирует комплемент.

A — IgA, самое важное антитело в системе защиты слизистых оболочек макроорганизма (входные ворота инфекции). Синтезируется местно, часто присутствует в модифицированных формах в секретах (слезы и слюна) (секреторный IgA). Секреторный IgA более устойчив к разрушению ферментами.

M — IgM. Это первый класс иммуноглобулинов, нарабатываемых при первичной реакции на внедрение антигена. Прочно фиксирует комплемент, очень важен в защите макроорганизма от антигенов, образующихся в крови.

E — IgE связывается с поверхностью тучных клеток и базофилов, после чего происходит высвобождение гранул (в основном с гистамином). Имеет важное значение при аллергических заболеваниях и защите организма от паразитов.

Примечание: антитело (иммуноглобулин) так же называется γ-глобулином, так как содержится преимущественно в γ-фракции, что определяется при электрофорезе белков сыворотки крови в геле.

8. Какие существуют типы Т-клеток? Чем они отличаются?

- Т-клетки подразделяются на следующие подтипы: хелперы/индьюсеры, супрессоры и цитотоксические.
- Большинство хелперов/индьюсеров экспрессируют на поверхность Т-клетки маркер CD4.
- Цитотоксические Т-клетки экспрессируют на поверхности маркер CD8.
- Т-супрессоры также экспрессируют маркер CD8 на своей поверхности; их существование как отдельного подтипа Т-клеток оспаривается.

9. Против каких инфекционных агентов самым важным в защите макроорганизма является клеточный иммунитет (Т-клеточноопосредованный)?

Против вирусов, паразитов, грибов и микобактерий. Пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют тяжелое расстройство Т-клеточного звена иммунитета и страдают рецидивирующими инфекциями, вызванными перечисленными возбудителями.

10. Что такое клетки "природные киллеры", как они идентифицируются?

Они получили такое название, поскольку являются мощными цитотоксическими клетками, и их мишени не ограничены системой главного комплекса гистосовместимости (т. е. они не являются антигенспецифичными). При световой микроскопии они имеют вид больших лимфоцитов с многочисленными цитоплазматическими гранулами; иногда их называют большими гранулярными лимфоцитами. Данные клетки экспрессируют поверхностные CD16- и CD56-маркеры и *не экспрессируют* CD4 и CD8.

11. Назовите, согласно классификации Геля (Gel) и Кумбса (Coombs), четыре типа иммунного ответа.

Тип I — IgE-гиперчувствительность немедленного типа (аллергический ринит или сенная лихорадка).

Тип II — повреждение тканей антителами (аутоиммунная гемолитическая анемия).

Тип III — образование иммунных комплексов (антиген–антитело) (сывороточная болезнь, кожная реакция Артюса).

Тип IV — гиперчувствительность замедленного типа (иммунный ответ на микобактериальные антигены, положительный кожный тест с PPD — туберкулиновая проба).

12. Что такое молекулы главного комплекса гистосовместимости и какие клетки он выявляет?

Главный комплекс гистосовместимости (ГКГ) представляет собой группу генов, локализованных в 6-й паре хромосом. Продукты гена комплекса гистосовместимости подразделяются на две категории — молекулы класса I и класса II.

- Молекулы комплекса гистосовместимости класса I имеются на поверхности всех клеток, содержащих ядро.
- Молекулы комплекса гистосовместимости класса II находятся, главным образом, в специализированных клетках, называемых антигенпрезентирующими.

13. Как Т-клетки узнают антиген, а затем инициируют специфический иммунный ответ?

1. В отличие от макрофагов, нейтрофилов и В-клеток, Т-клетки не способны распознавать свободно циркулирующий (растворимый) антиген.

2. Т-клетки могут "видеть" антиген только через поверхностный Т-клеточный рецептор, который связывается с антигеном, прикрепленным к молекуле комплекса гистосовместимости на поверхности клетки.

3. Т-клетки "узнают" только часть антигена значительных размеров, поскольку антигенсвязывающий участок в молекуле комплекса гистосовместимости приспосабливает для этого небольшие пептиды. Перед тем как войти в бороздку молекулы ГКГ значительные по размерам белковые антигены подвергаются "процессингу" (подгонке).

14. Какие клетки относятся к антигенпрезентирующим? Где они расположены?

ТИП КЛЕТОК	ЛОКАЛИЗАЦИЯ
Макрофаги	
Гистиоциты	Соединительная ткань
Моноциты	Кровь
Альвеолярные макрофаги	Легкие
Купферовские клетки	Печень
Микроглия	ЦНС
Остеокласты	Кости
Дендритные клетки	Кожа, лимфатические узлы
Клетки Лангерганса	Кожа
В-лимфоциты	Лимфатические узлы

15. Какому типу Т-клеток "представляют" антигены антигенпрезентирующие клетки?

- Антигенпрезентирующие клетки (АПК) экспрессируют молекулы поверхностного комплекса гистосовместимости класса II.
- Молекулы класса II преимущественно связываются с рецепторами Т-клеток, сочетающимися с CD4 поверхностными молекулами.
- Таким образом АПК представляют антиген по CD4+ Т-клеткам (хелперам/индьюсерам).

16. Какой тип Т-клеток узнает антиген, презентированный молекулами ГКГ класса I?

Молекулы ГКГ класса I предпочтительно связываются с Т-клеточными рецепторами, ассоциированными с поверхностными молекулами CD8. Затем антиген проникает в бороздку молекулы класса I и взаимодействует с CD8+ Т-клеток (цитотоксические/супрессоры). Молекулы ГКГ класса I присутствуют на поверхности всех клеток, имеющих ядро, позволяя им обеспечивать взаимодействие их внутренних антигенов с цитотоксическими Т-клетками. Наличие такого механизма чрезвычайно важно для защиты макроорганизма от внутриклеточных возбудителей, например вирусов.

17. Как происходит активация Т-клеток?

Активация Т-клеток требует выполнения двух условий:

- взаимодействие Т-клеточного рецептора с комплексом антиген–молекула ГКГ;
- непосредственный контакт ("соприкосновение") между стимулирующими молекулами клеточной поверхности на АПК-клетках и Т-клетками.

При выполнении этих условий Т-клетки активируются, что приводит к выработке цитоплазматических и ядерных факторов, которые активируют ген, и, как следствие, синтезируется новая ДНК.

18. Что происходит, если Т-клеточный рецептор связался с комплексом антиген/ГКГ, но второе условие не выполняется?

Т-клетки становятся толерантными к антигену (на введение антигена иммунная система не отвечает), или клетки гибнут путем апоптоза.

19. Какова роль нейтрофилов в иммунном ответе?

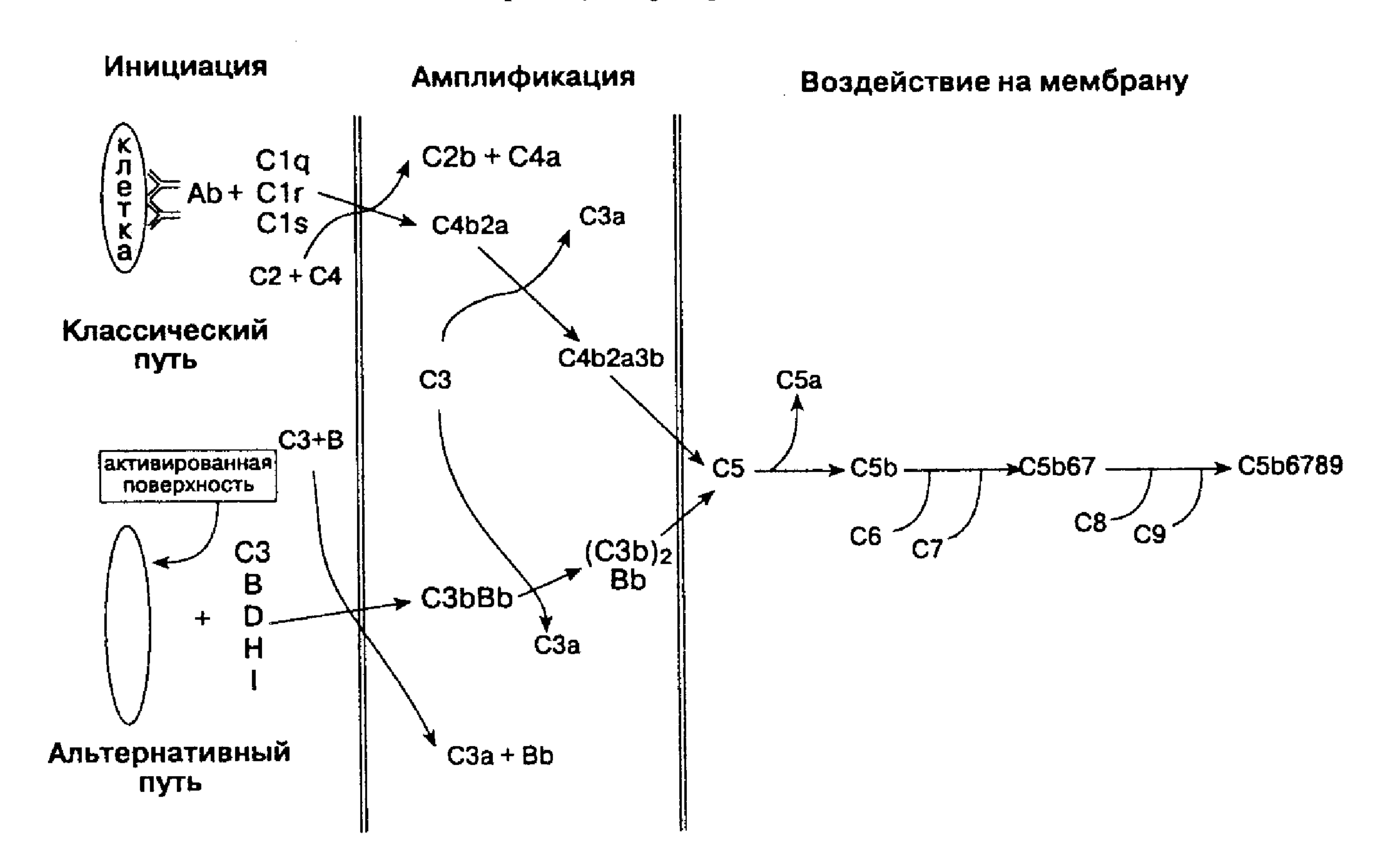
Нейтрофилы очень важны для процессов фагоцитоза и биологической утилизации инородных частиц в зоне воспаления и во входных воротах инфекции. Нейтрофилы убивают и разрушают микроорганизмы, выделяя ферменты и бактерицидные соединения из внутрицитоплазматических гранул, а также за счет синтеза токсических кислородных радикалов и гипохлорной кислоты. Дефицит лейкоцитов клинически проявляется рецидивирующими гнойными инфекциями кожи и мягких тканей, сепсисом (наблюдается у больных со злокачественными опухолями, получающими химиотерапию).

20. Какова роль эозинофилов в иммунном ответе?

Эозинофилы принимают активное участие в формировании иммунитета против паразитов, особенно гельминтов. Эозинофилы — специализированная группа лейкоцитов. Они имеют гранулы, содержащие многочисленные токсичные вещества, в том числе и главный основной белок, пероксидазу и катионный белок. Все перечисленные соединения токсичны для гельминтов.

21. Какова роль комплемента в иммунном ответе?

Комплемент обладает иммунологической активностью как сам по себе, так и в результате активации цепи процессов, приводящих к формированию полимера, состоящего из C5, C6, C7, C8 и C9 (комплекс, атакующий мембраны клеток), который вызывает лизис клеточных мембран (см. рисунок). Ранее считалось, что компоненты



Классический и альтернативный пути каскада комплемента

комплемента (особенно его C3-продукты) функционируют в качестве опсонинов и участвуют в фагоцитозе бактериальных частиц нейтрофилами и макрофагами. Продукты расщепления комплемента определенного типа (C3a и C5a) обладают хемотаксическими свойствами для фагоцитирующих нейтрофилов и также действуют как "анафилатоксины", которые напрямую стимулируют тучные клетки и базофилы. Эти клетки выделяют гистамин, что обусловливает повышение сосудистой проницаемости. Дефицит ранних компонентов комплемента приводит к увеличению частоты возникновения гнойных инфекций (дефицит C3) и числа аутоиммунных заболеваний (дефицит C1, C2 и C4), возможно, из-за ухудшения клиренса из крови иммунных комплексов. Мембраноатакующие комплексы являются особенно важными при защите макроорганизма от возбудителей рода *Neisseria*. Дефицит любого компонента комплемента может сопровождаться рецидивирующими инфекциями, вызываемыми этими возбудителями.

22. Опишите клеточные взаимодействия и виды цитокинов, вовлеченных в иммунный ответ.

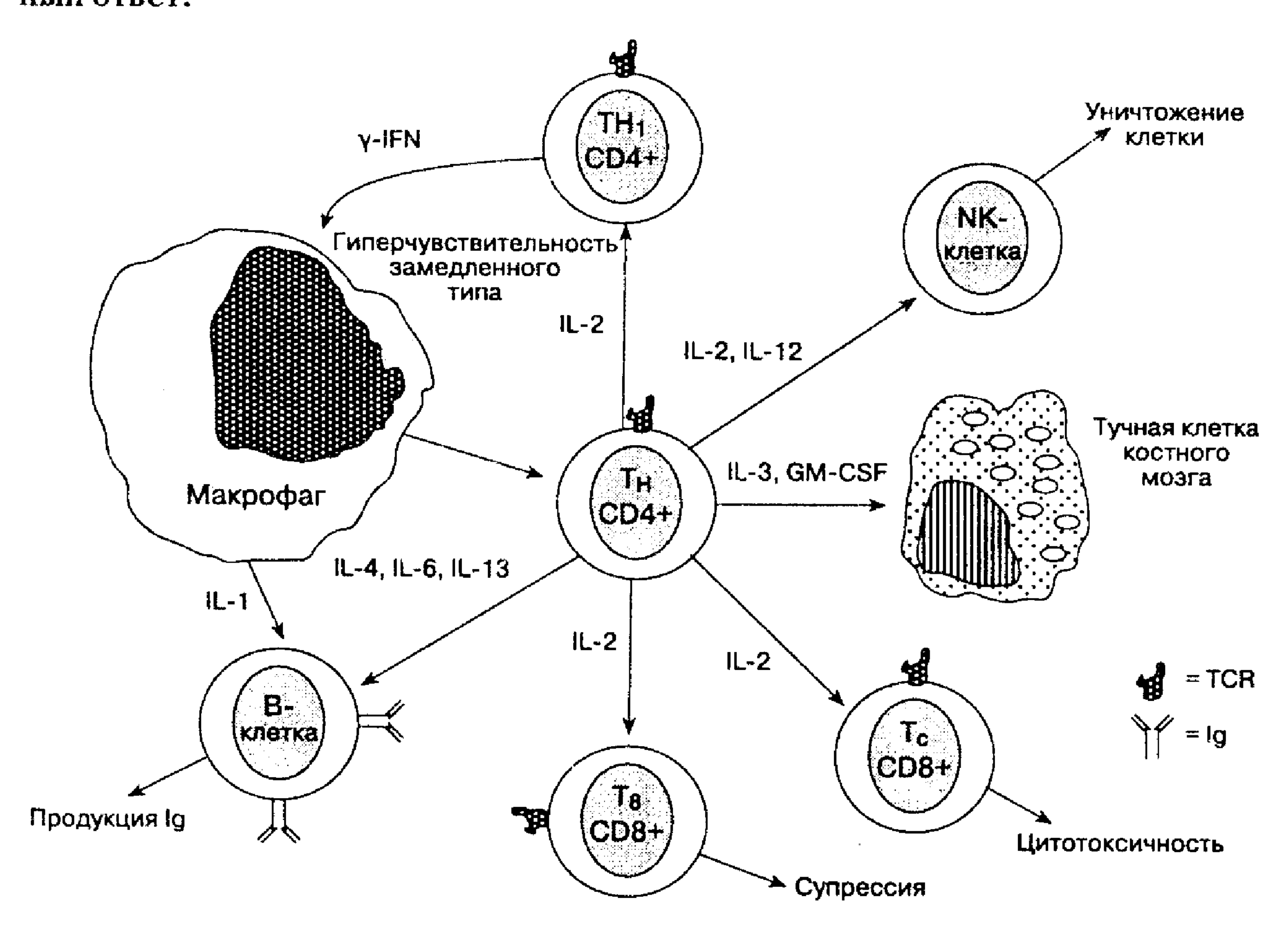


Схема клеточного иммунитета, показывающая центральную роль CD4+ T-хелперов. IL — интерлейкин; TCR — T-клеточный рецептор; Ig — иммуноглобулин; NK — природный киллер; IFN — интерферон; GM-CSF — гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор; TH — T-хелпер

Избранная литература

Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. Cellular and Molecular Immunology, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1994.

Goodman J. W. The immune response. In: Stites D. P., Terr A. I., Parslow T. G. (eds). Basic and Clinical Immunology, 8th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994, 40–49.

Johnston R. B. The complement system in host defense and inflammation: The cutting edges of a double-edged sword. Pediatr. Infect. Dis. J., 12: 933–941, 1993.

Keller R. The macrophage response to infectious agents: Mechanisms of macrophage activation and tumor cell killing. Res. Immunol., 144: 271–273, 1993.

Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1993.

ГЛАВА 5. ВОСПАЛЕНИЕ. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Michael O'Connell, M.D.

1. Назовите четыре основных признака воспаления.
Боль, отек, гипертермия и эритема.

2. Какие механизмы ответственны за появление симптомов воспаления?
Местное расширение артериол вызывает гиперемию (эритему) и гипертермию. Повышение проницаемости посткапиллярных венул позволяет жидкости из сосудов просачиваться в окружающие ткани, что приводит к отеку. Боль — результат воздействия на местные нервные окончания многочисленных медиаторов воспаления и соединений, образующихся в воспаленных клетках.

3. Для макроорганизма воспалительные реакции могут быть вредными или полезными. Приведите примеры, иллюстрирующие это.

Вредные

- Аллергические заболевания, в которых IgE-опосредованные воспалительные реакции (тип 1) обусловлены контактом с аллергеном и проявляются выраженными симптомами (ринитом, анафилаксией), несмотря на то, что инициирующий агент часто не угрожает жизни человека (например при поллинозе).
- Аутоиммунные заболевания, в которых иммуннообусловленное воспаление "ошибочно" возникает в ткани макроорганизма, приводя к ее повреждению и последующему разрушению.

Полезные

- При инфекциях, вызванных чужеродными микроорганизмами, повышенная сосудистая проницаемость позволяет клеткам иммунной защиты (нейтрофилам, лимфоцитам) в большом количестве покидать кровоток и проникать в те ткани, где внедрились возбудители.
- При инфекции усиливается локальный кровоток, что усиливает доставку кислорода к воспаленным тканям.

4. Какие типы воспалительных клеток участвуют в воспалительных реакциях?
Нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты. Нейтрофилы преобладают в острой воспалительной реакции, тогда как лимфоциты — основные участники хронического воспалительного процесса. Другие клетки важны для реализации специальных типов воспалительных ответов. Тучные клетки и базофилы участвуют в аллергических ре-

акциях (IgE-гиперчувствительность). Эозинофилы имеют принципиальное значение для защиты от паразитарных инфекций.

5. Какие свойства нейтрофилов позволяют им участвовать в остром воспалительном ответе при внедрении патогенного агента?

Нейтрофилы привлекаются несколькими типами хемотаксических раздражителей к месту повреждения тканей вне зависимости от его природы. Это свойство обеспечивает быстрый клеточный ответ при разнообразных видах повреждения, включая инфекции, травмы, инородные тела и ожоги. А поскольку в крови постоянно циркулирует большое количество нейтрофилов и при повреждении происходит быстрая мобилизация значительного числа клеток, то нейтрофилы и оказываются клетками "первой линии защиты".

6. Как нейтрофилы нейтрализуют инородные субстанции, попавшие в организм человека?

Нейтрофилы являются активно фагоцитирующими клетками, то есть, способны к поглощению инородных частиц. Мембраны этих клеток имеют рецепторы против антител и фрагментов комплемента, что значительно усиливает фагоцитоз опсонизированных частиц. После поглощения инородных частиц из гранул нейтрофилов выделяются ферменты и вещества, убивающие микроорганизмы. Это приводит к нейтрализации/разрушению инородных частиц и местному изменению тканей — первому этапу в заживлении повреждения.

7. Макрофаги также являются фагоцитирующими клетками. В чем их отличие от нейтрофилов при воспалительной реакции?

Макрофагам присущи три ключевых особенности, отличающие их от нейтрофилов:

1. Они экспрессируют молекулы II класса ГКГ на своей поверхности и функционируют как антигенпрезентирующие клетки.
2. Они секретируют различные провоспалительные и стимулирующие воспаление цитокины, включая фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 (ИЛ-6 и ИЛ-8), которые участвуют в так называемой острофазовой реакции.
3. Макрофаги реагируют на определенные цитокины (выделенный из Т-клеток γ-интерферон), которые их активируют, значительно повышают мощность фагоцитоза и способствуют агрегации в гранулемы и многоядерные гигантские клетки.

8. Какое участие принимают лимфоциты в хронических воспалительных реакциях?

Т-лимфоциты являются контролерами специфического иммунного ответа. После антигенной стимуляции через антигенпрезентирующие клетки, Т-клетки секретируют цитокины, которые (1) определенным образом направляют и активируют эффекторные клетки (макрофаги) и/или (2) передают информацию В-клеткам о необходимости продукции антигенспецифических антител. Эти процессы существуют длительно, поскольку определенные Т- и В-клетки дифференцируются в клетки памяти с очень большим сроком жизни.

9. Назовите основные классы медиаторов воспаления.

Вазоактивные медиаторы
- Гистамин
- Продукты арахидоновой кислоты
  - Простагландины
  - Лейкотриены

Хемотаксические факторы
- Продукты комплемента (C3a, C5a)
- Лейкотриен B_4
- Тромбоцитактивирующий фактор
- Цитокины (ИЛ-8)

Тромбоцитактивирующий фактор
Кинины

Ферменты
Триптаза
Химаза

Провоспалительные цитокины
ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8
Фактор некроза опухоли
γ-Интерферон

10. Как гистамин поддерживает воспаление?

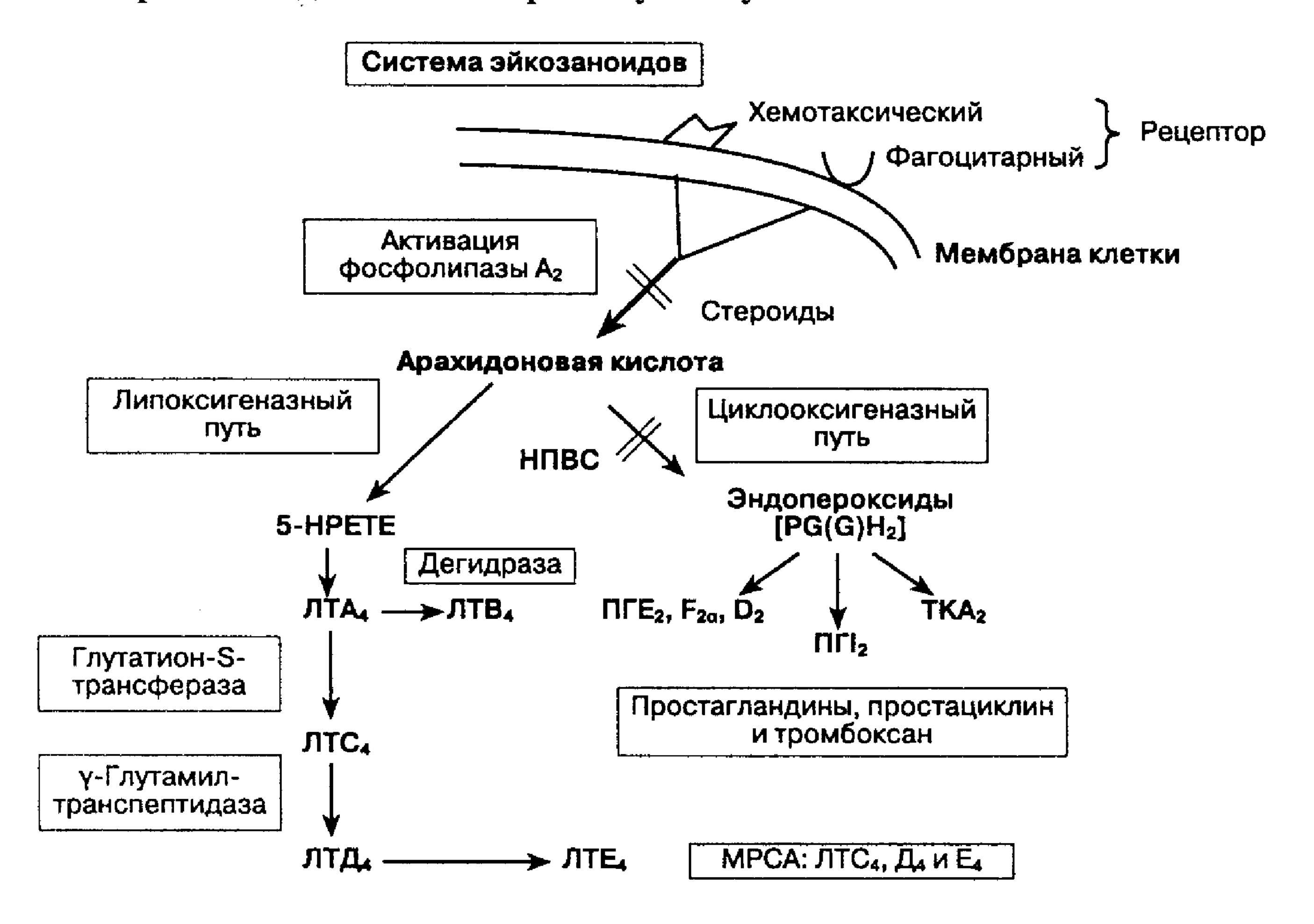
Гистамин является заранее синтезированным медиатором, который после активации тучных клеток и базофилов быстро освобождается из гранул. Гистамин взаимодействует со специфическими клеточными рецепторами (называемыми H1, H2 и H3), что сопровождается повышением сосудистой проницаемости, секреции желез слизистых оболочек и сокращением гладкой мускулатуры бронхов. Клинически эти процессы проявляются чиханием, стридорозным дыханием, зудом и отеком. Антигистаминные препараты блокируют рецепторы и уменьшают выраженность или предотвращают развитие симптомов.

11. Как образуются простагландины и лейкотриены?

В отличие от гистамина (который синтезируется и депонируется) простагландины и лейкотриены требуют активного синтеза. Они образуются из молекулы арахидоновой кислоты, которая освобождается из фосфолипидов клеточной мембраны. Метаболизм арахидоновой кислоты может идти по одному из двух ферментативных путей:

1. Циклооксигеназный путь, приводящий к образованию простагландинов.
2. Липоксигеназный путь, приводящий к образованию лейкотриенов.

12. Как простагландины и лейкотриены участвуют в воспалении?



Образование эйкозаноидов

Простагландины (особенно простагландин D_2) вызывают местную вазодилатацию и повышают сосудистую проницаемость. Лейкотриены (ЛТ) разделяют на два класса: ЛТС4, ЛТD4 и ЛТЕ4 вызывают спазм гладкомышечной мускулатуры, бронхоспазм и повышение секреции желез слизистых оболочек. Эти фракции ранее называли общим термином — медленно реагирующая субстанция анафилаксии (МРСА). ЛТВ4 является мощным хемотаксическим фактором для лейкоцитов.

13. Каков механизм противовоспалительного действия аспирина и НПВС?

- Как аспирин, так и НПВС блокируют активность циклооксигеназы, что приводит к уменьшению синтеза простагландинов.
- Препараты, блокирующие синтез лейкотриенов, пока находятся на стадии экспериментальной разработки.

14. Что такое острофазовая реакция? Какие белки крови в ней участвуют?

Острофазовая реакция — сложный каскад в основном синтезированных печенью белков, содержание которых увеличивается при различных инфекциях или иммунном стимуле. Эта реакция проявляется многочисленными метаболическими и клеточными изменениями, которые обеспечивают защиту и поддержание гомеостаза макроорганизма.

Основные белки острой фазы воспаления (острофазовые белки) включают альфа-1-антитрипсин, С3, церулоплазмин, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, гаптоглобин и сывороточный амилоид А.

15. Какие механизмы запускают острофазовую реакцию (ОФР)?

Макрофаги и моноциты — основные клетки инициации ОФР (возможно, Т-клетки также играют определенную роль). Активированные антигеном или другим раздражителем макрофаги секретируют ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли. ИЛ-6 — мощный гепатоцитстимулирующий фактор, увеличивающий синтез белков в острой фазе воспаления. ИЛ-1 облегчает действие ИЛ-6 на гепатоциты.

Избранная литература

Ballou S., Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. Adv. Intern. Med., 37: 313–336, 1992.

Dinarello C. A., Wolff S. M. The role of interleukin-1 in disease. N. Engl. J. Med., 328: 106–113, 1993.

Holtzman M. J. Arachidonic acid metabolism. Am. Rev. Respir. Dis., 143: 188–203, 1991.

Johnson R. B. The complement system in host defense and inflammation: The cutting edges of a double-edged sword. Pediatr. Infect. Dis. J., 12: 933–941, 1993.

Keller R. The macrophage response to infectious agents: Mechanisms of macrophage activation and tumor cell killing. Res. Immunol., 144: 271–273, 1993.

Sox H., Liang M. The erythrocyte sedimentation rate — Guidelines for rational use. Ann. Intern. Med., 104: 515–523, 1986.

Terr A. I. Inflammation. In: Stites D. P., Terr A. I., Parslow T. G. (eds). Basic and Clinical Immunology, 8th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994, 137–150.

ГЛАВА 6. ИММУНОГЕНЕТИКА И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Nicholas J. Battafarano, M.D.

1. Какие три типа молекул, относящиеся к иммунной системе, связывают специфические антигены?

Иммуноглобулины, Т-клеточные рецепторы и молекулы ГКГ класса I и II.

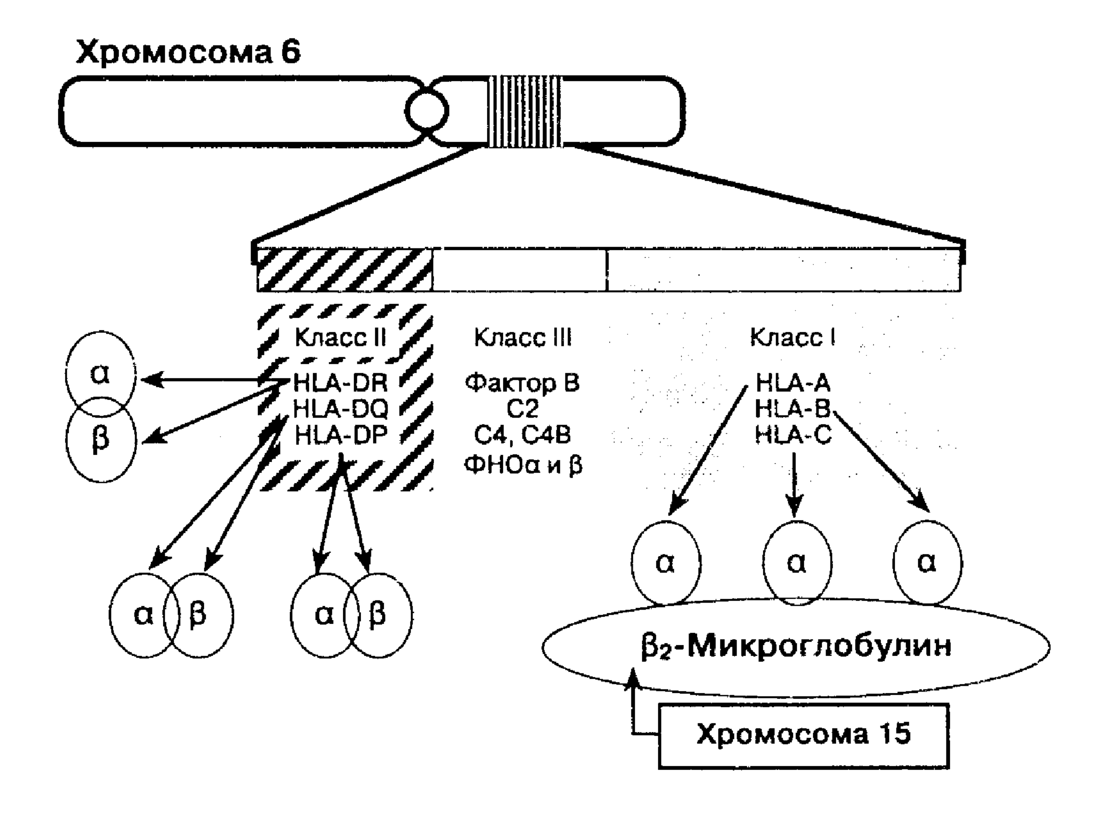
Каждый из этих молекулярных классов имеет свои связи с определенными ревматическими заболеваниями. Наличие связи между конкретными аутоиммунными заболеваниями и экспрессией специфических молекул комплекса гистосовместимости позволяет разобраться в патогенезе и прогнозировать вероятность возникновения заболевания.

2. Что такое главный комплекс гистосовместимости и какова его функция?

ГКГ локализован в коротком плече 6-й хромосомы в области, содержащей почти 4 млн пар оснований. Существуют три области, кодирующие три различных класса белков,– комплекс гистосовместимости класса I, II и III (см. рисунок).

Самый большой по протяженности участок (почти 2 млн пар нуклеотидов) кодирует молекулы класса I. Более короткий участок (около 1 млн пар нуклеотидов) кодирует молекулы класса II. Функция молекул этих двух классов заключается в презентации антигенов Т-клеткам. Оставшийся участок комплекса гистосовместимости между областями, относящимися к классам I и II, кодирует различные белки, и не способные выявлять антиген.

Однако многие белки класса III участвуют в регуляции иммунного ответа, и некоторые из них связаны с возникновением ревматических заболеваний, в том числе C2, C4 и фактор B системы комплемента, факторы некроза опухоли (α и β) и некото-



Главный комплекс гистосовместимости

рые белки теплового шока. Молекулы класса I и класса II являются димерами. Комплекс гистосовместимости кодирует α- и β-цепи молекул класса II, но только α-цепи класса I. β_2-Микроглобулин, β-цепь всех молекул класса II, кодируется относительно инвариантной аллелью 15-й хромосомы.

3. Существуют ли отличия между комплексом гистосовместимости и человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA)?

В практических целях эти термины взаимозаменяемы. И все же они различны. Термин "главный комплекс гистосовместимости" преимущественно используется для обозначения генов, локализованных в 6-й хромосоме. Этот комплекс кодирует HLA. Термин "человеческий лейкоцитарный антиген" применяется для обозначения молекулярных продуктов генов комплекса гистосовместимости, т. е. HLA-молекулы — белки клеточной поверхности, кодируемые различными локусами комплекса гистосовместимости. Эти белки являются антигенами, поскольку похожи на большинство белков клеточной поверхности и могут быть распознаны Т-клеточными рецепторами и иммуноглобулинами. Впервые они были описаны как человеческие лейкоцитарные антигены (HLA). Однако известно, что они распределены значительно шире, чем только в лейкоцитах. С точки зрения специальной терминологии, "комплекс гистосовместимости" и "HLA" не идентичны.

4. Почему главный комплекс гистосовместимости такой необычный по сравнению с остальной частью генома человека?

Многообразие комплекса гистосовместимости не соответствует остальной части генома. Существуют различные факторы, обусловливающие это многообразие. Во-первых, ГКГ имеет много генетических локусов, кодирующих молекулы одного класса. К тому же комплекс гистосовместимости отличается полиморфизмом, нарушением равновесия в сцеплении генов и кодоминантным характером наследования.

5. В чем суть полиморфизма?

Аллель — одна из альтернативных форм гена, которая может быть наследована в специфическом локусе. Количество альтернативных аллелей для большинства локусов генов класса I и II ГКГ превышает частоту возникновения одиночной мутации. Кроме того, в отличие от единичных остатков различных аллелей, которые характеризуют другие белки, такие как иммуноглобулин, полиморфизм аллелей ГКГ проявляется различиями во многих остатках. Поэтому вместо белка (продукта гена), отличающегося от одной до трех аминокислот только в одном положении, молекулы ГКГ могут различаться по своему аминокислотному составу более чем на 10 %. Эти отличия наблюдаются в нескольких молекулах ГКГ, но большинство изменений характерно для трех специфических участков, так называемых гипервариабельных участков 1, 2 и 3. Они ответственны только за определенные связи пептидных фрагментов. Такой генетический полиморфизм не является происшествием. Наоборот, это, вероятно, следствие положительной селекции, помогающей человеку выжить в борьбе против многочисленных окружающих его антигенов.

Примеры полиморфизма: для локуса α-цепи HLA-A идентифицировано около 50 различных аллелей; HLA-B — 100; HLA-C — 35; HLA-DRβ-цепи — 100. Но каждый человек наследует только 2 аллели: одну — от отца, вторую — от матери.

6. Каково значение нарушения равновесия в сцеплении генов?

Комбинация аллелей в одной хромосоме называется **гаплотипом**. Две комбинации аллелей 6-й хромосомы, т. е. два гаплотипа, наследуются индивидуально: один — от

матери, другой — от отца. Анализ гаплотипов ГКГ показывает нарушение в сцеплении генов: определенная комбинация аллелей в ГКГ наследуется с гораздо большей частотой, чем она проявляется в популяции.

Например, многие заболевания связаны с HLA-DR3. Существует определенное количество аллелей с нарушением в сцеплении генов с HLA-DR3. Так, европейские HLA-DR3-гаплотипы содержат такие же HLA-DQA1 и HLA-DQB2 аллели. Если выявлена связь HLA-DR3 с заболеванием, то означает, что ген, ответственный за это может быть любым из числа генов, связанных с нарушением равновесия в сцеплении генов с HLA-DR3.

7. В чем суть кодоминантного наследования?

Для каждого локуса ГКГ человек получает материнские и отцовские аллели. Это предпочтительнее, чем один — альтернативный, поскольку снова повышается число возможных комбинаций молекул комплекса гистосовместимости. Эффекты каждой экспрессированной молекулы являются доминантными. Следовательно, гетерозиготный индивид по определенному ассоциированному с HLA заболеванию имеет повышенную чувствительность к данной патологии.

8. В чем смысл букв-окончаний (А, В...) при аббревиатуре HLA?

В аббревиатурах HLA с последующим написанием буквы через дефис, например HLA-A, обозначена специфическая локализация гена в ГКГ, кодирующем конкретную молекулу HLA. HLA-A, HLA-B и HLA-C описывают самые важные характеристики локуса I гена комплекса гистосовместимости.

9. Почему HLA-D получает дополнительные обозначения буквами — R, P, Q?

Буква D характеризует внутреннюю область II класса комплекса гистосовместимости, а не только локус одного гена. Следовательно, чтобы описать фактически существующий локус гена, необходимо большее количество букв. Например, HLA-DP, -DQ и -DR указывают на локусы гена, кодирующего самые важные молекулы класса II.

Ситуацию усугубляет и то, что каждая молекула класса II ГКГ состоит из двух отдельных полипептидных цепей, обозначаемых α и β. Поэтому, если написано “HLA-DRA” или “HLA-DRB”, это означает локус для HLA-DR α- или β-цепи относительно каждого в отдельности.

10. Как буквы (области) A, B, C, D соотносятся с классом комплекса гистосовместимости?

Молекулы класса I и II главного комплекса гистосовместимости

КЛАСС I	КЛАСС II
HLA-A	HLA-DR
HLA-B	HLA-DP
HLA-C	HLA-DQ

HLA-A, -B, -C являются самыми важными молекулами класса I ГКГ. Все молекулы HLA-D представляют класс II; HLA-DP, -DQ и -DR — самые значимые из них. Используют и другие буквы — E, F, G, H, M, N, O, но они относятся к молекулам класса I (менее важным). Необходимо знать:

- если обозначение HLA **не содержит букву D,** то это означает класс I ГКГ;
- если **буква D присутствует** в любом сочетании, то это класс II.

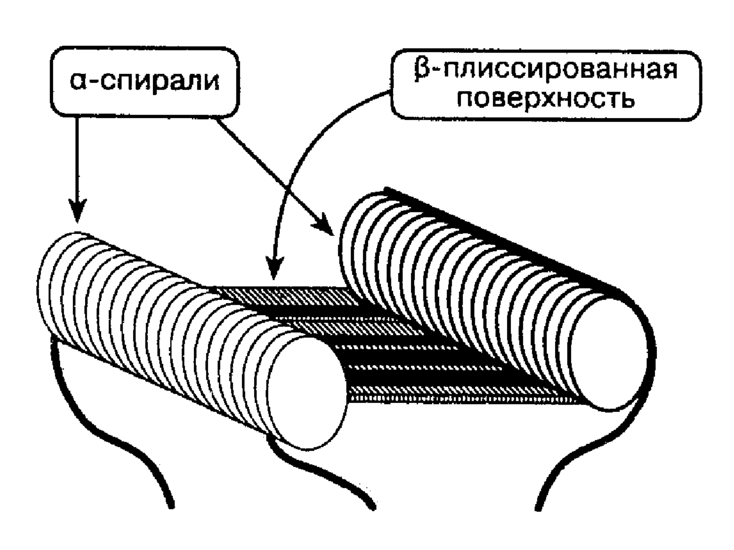
11. Как происходит связывание антигена?

Все антигенсвязывающие участки имеют схожую конфигурацию. Существует углубление-борозда, стенки которой образуют α-спирали. Группы непараллельных молекул образуют дно борозды β-складчатой поверхности. В Т-клеточном рецепторе и ГКГ II такое строение обуславливает наличие взаимодействия между аминоконцами α- и β-цепей. У иммуноглобулинов антигенсвязывающий участок формируется за счет взаимодействия аминоконцов тяжелых и легких цепей. Молекулы ГКГ типа I отличаются тем, что антигенсвязывающий участок формируется при взаимодействии двух аминоконцов одинаковых α-цепей.

Антигены прикрепляются как в зоне стенок из α-спиралей, так и к β-складчатому дну. Если Т-клеточный рецептор принимает комплекс пептидов – белок–молекула ГКГ, то он распознает уникальную структуру и заряд антигенного белка и α-спиралей. Т-клеточный рецептор, в отличие от антигена, не может различать детерминанты β-складчатого дна.

Три области с самыми значительными генетическими отличиями (гипервариабельные участки) экспрессируются в каждом сегменте α-спирали и β-складчатой области. Такая генетическая изменчивость специфично влияет или выбирает антигены, которые могут быть связаны определенными молекулами. К тому же, она обеспечивает специфичный "отбор" Т-клеточных рецепторов, которые способны взаимодействовать с комплексом антиген–молекула ГКГ, что рассматривается как трехмолекулярное взаимодействие.

Данные области коррелируют с предрасположенностью к определенным заболеваниям. При ревматоидном артрите, например, специфичная последовательность аминокислот гипервариабельной области имеет высокую корреляцию с восприимчивостью к заболеванию – между аминокислотами в позиции 67–74 HLA-DR β-цепи.

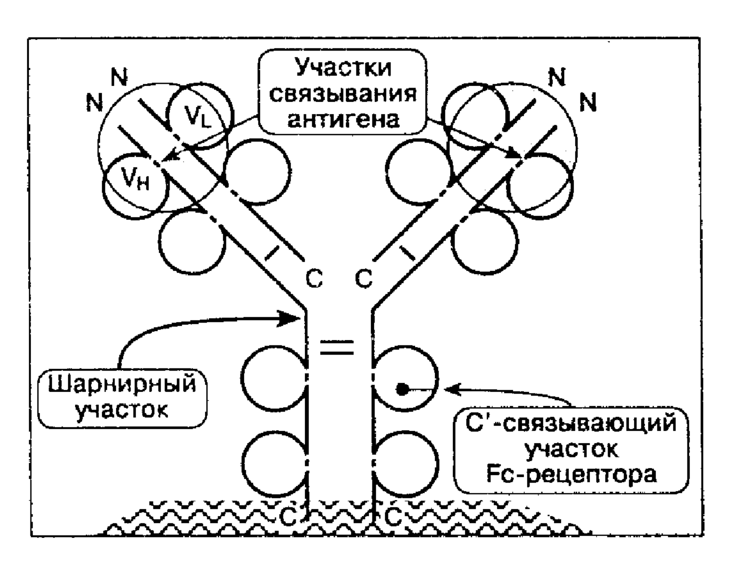


Антигенсвязывающий участок

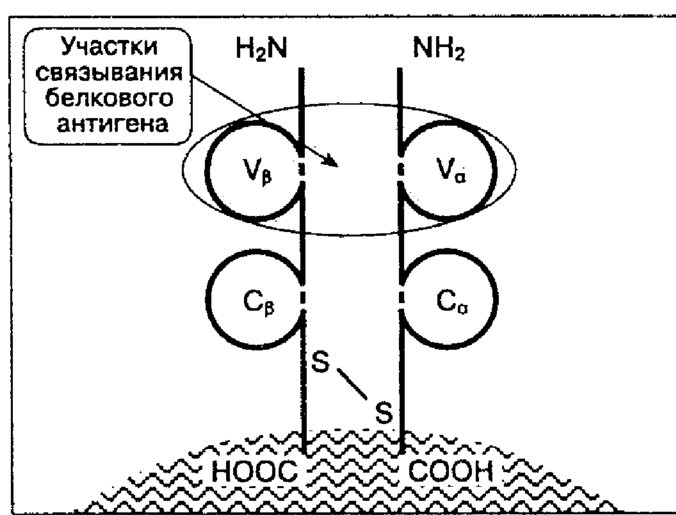
12. Как устроены четыре молекулы, распознающие антиген?

Иммуноглобулины, Т-клеточные рецепторы и молекулы ГКГ класса I и II являются трансмембранными, поверхностно-клеточными молекулами (см. рисунок). Каждая из них является димером, имеет две связанных цепи или более. Цепи представляют собой однородную повторяющуюся структуру, происходящую от примордиального гена, известного как "иммуноглобулиновый суперген". У любой молекулы внеклеточно расположено **амино-окончание**; внутриклеточно – **карбокси-окончание** (COOH). Связывание антигена происходит около аминоокончания молекулы. Для

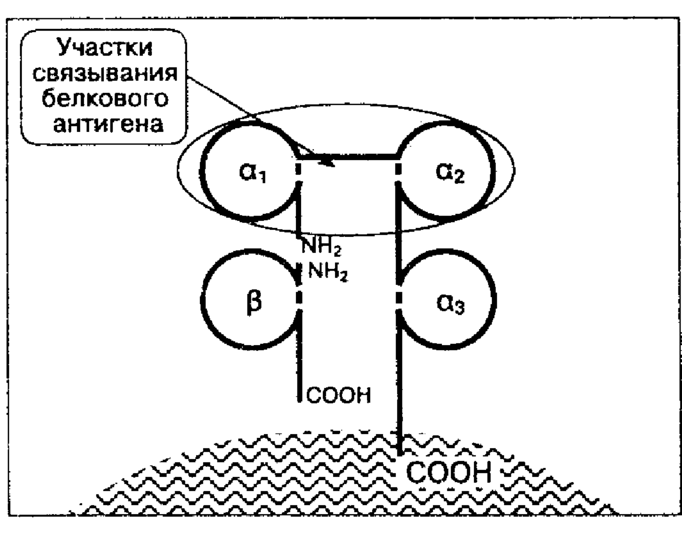
любой такой молекулы существуют гены, кодирующие необычно большое разнообразие антигенсвязывающей области. Наибольшее разнообразие характерно для трех **гипервариабельных участков (ГВУ** 1, 2 и 3), расположенных у аминотерминалов; максимально — в ГВУ 3. В отличие от этих участков, оставшиеся чрезвычайно малоизменчивы, что способствует связыванию комплекса антиген–молекулы ГКГ и его распознаванию Т-клеточным рецептором.



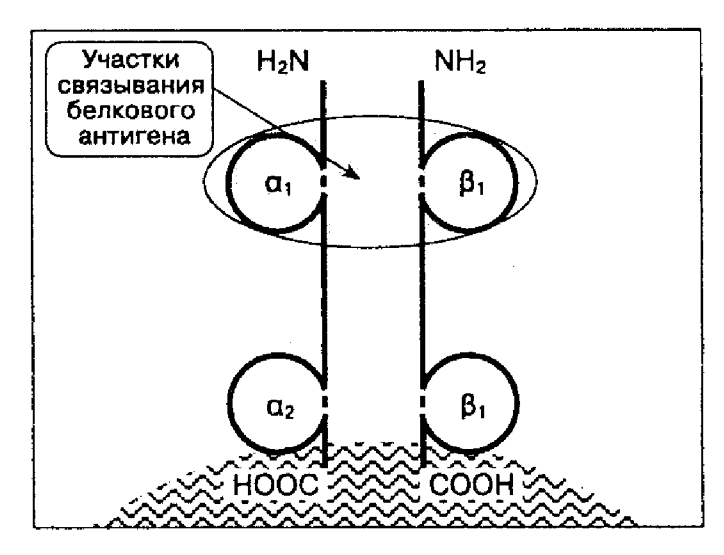
Поверхностный иммуноглобулин



Рецептор Т-клеток



ГКГ класс I



ГКГ класс II

13. Почему, несмотря на общие черты, молекулы ГКГ классов I и II необходимо различать?

Оба вида молекул клеточных поверхностей являются димерами, но молекулы класса II обладают большим разнообразием, чем представители класса I. И α-, и β-цепи молекул класса II кодируются определенной областью ГКГ класса II. И хотя α-цепи молекул класса I кодируются аллелями ГКГ класса I, оба типа молекул (I и II классов) имеют одинаковые β-цепи, $β_2$-микроглобулин.

14. Каковы различия в функциях молекул ГКГ класса I и II?

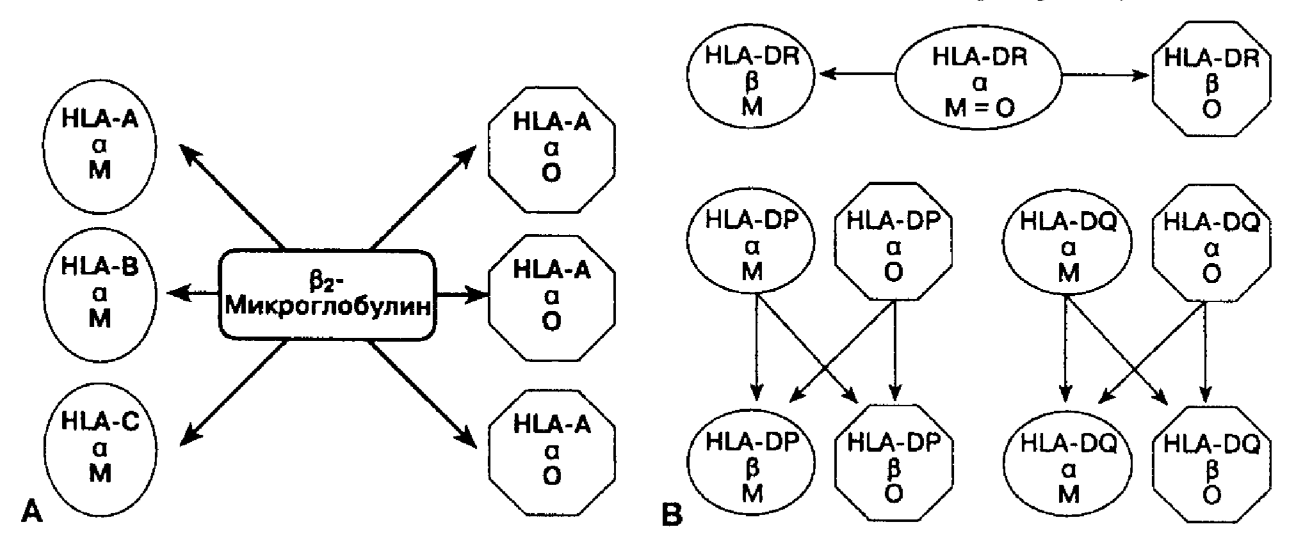
Эти молекулы отличаются клеточным распределением; антигенными пептидными фрагментами; типом Т-клеток, распознающих и отвечающих за антигенный комплекс, который они представляют.

Функции молекул ГКГ классов I и II

	КЛАСС I	КЛАСС II
Распределение в клетках	Все ядросодержащие клетки и тромбоциты	Определенные клетки иммунной системы, особенно, если они выполняют роль "профессиональных" антигенпрезентирующих клеток В-клетки Моноциты/макрофаги Дендритные клетки Эпителиальные клетки тимуса Некоторые активированные Т-клетки Некоторые клетки, в которых экспрессия молекулы ГКГ класса II может быть быстро индуцирована, особенно при хронических воспалительных процессах Эндотелиальные клетки Клетки синовиальной оболочки
Размеры антигена	8–13 аминокислот (в длину)	13–25 аминокислот (в длину)
Тип антигена	Антигенный пептидный фрагмент, входящий в состав цитоплазмы или ядра клетки, воспроизводящих молекулы ГКГ (т. е. эндогенные, или "собственные" пептиды; пептиды облигатных внутриклеточных возбудителей, таких как вирусы и хламидии; антигены опухоли)	Антигенный пептидный фрагмент лизосом, появившийся в результате фагоцитоза или рецепторобусловленного эндоцитоза (т. е. экзогенный или инфекционный агент [бактерии])
Узнавание Т-клетками	CD8+ Т-клетка	CD4+ Т-клетка
Конечный Т-клеточный ответ	Клеточноопосредованная гибель или супрессия клеток, презентирующих ГКГ I класса	Фагоцитоз, координируемый Т-клетками, и/или ликвидация антигена антителами

15. Правильно ли, что мощность и активность молекул ГКГ класса II имеют большее значение, чем общее количество молекул ГКГ класса I?

Да. Возможности выполнения различных функций молекул HLA-A и HLA-B примерно 50 и 100, соответственно. Число возможностей HLA-C — почти 40. Однако даже в случае гетерозиготности индивида в каждом аллеле α-цепи класса I общее количество молекул класса I будет 6–3 от матери, 3 от отца (см. рисунок).



А. Наследственные варианты молекул ГКГ класса I. **В.** Наследственные варианты молекул ГКГ класса II; М — мать; О — отец

Для класса II только аллели HLA-DR ограничено количество вариантов α-цепи. Удивителен, однако, полиморфизм локуса α-цепи HLA-DP -DQ и локус HLA-DP, -DQ и -DR β-цепи является. В результате количество возможных комбинаций изменчиво. У индивидов с максимальным разнообразием будет воспроизводиться 2 молекулы HLA-DR, 4 — HLA-DP и 4 — HLA-DQ. Это означает, что различные аллели каждого локуса класса II, кроме α-локуса HLA-DR, которые относительно инвариантны, позволяют экспрессировать 10 типов молекул класса II.

16. Какие известны взаимоотношения между заболеваниями и молекулами ГКГ?

HLA-антигенные связи

HLA-A3	Идиопатический гемохроматоз
HLA-A26	Вульгарная пузырчатка
HLA-B5	Болезнь Бехчета
	Язвенный колит
	Поликистоз почек
HLA-B8	Болезнь Грейвса
	Myasthenia gravis
HLA-B14	Идиопатический гемохроматоз
HLA-B27	Серонегативная спондилоартропатия
HLA-B38	Псориатический артрит
HLA-DR1	Ревматоидный артрит
HLA-DR2	Нарколепсия
	Множественный склероз
	Синдром Гудпасчера
HLA-DR3	Системная красная волчанка (СКВ)
	Синдром Сьегрена
	Глютеновая энтеропатия
	Хронический активный гепатит
	Герпетиформный дерматит
	Болезнь Грейвса
	Инсулинзависимый сахарный диабет
	Идиопатический мембранозный гломерулонефрит
	Нефропатия, вызванная препаратами золота и пеницилламином
HLA-DR4	Ревматоидный артрит
	Вульгарная пузырчатка
	Инсулинзависимый сахарный диабет
	IgA-нефропатия
HLA-DR5	Ювенильный ревматоидный артрит
	Пернициозная анемия
	Тиреоидит Хашимото
HLA-DR7	Врожденная гиперплазия надпочечников
HLA-DQ3.2	Инсулинзависимый сахарный диабет

17. Если Т-клетки регулируют реакции при хроническом воспалении, в чем заключается предрасполагающая роль молекул ГКГ в развитии ревматических заболеваний?

- Молекулы ГКГ являются главными в процессе, посредством которого иммунная система “позволяет” молодым Т-клеткам выжить и развиваться или вызывает их гибель.
- Молекулы ГКГ контролируют действия Т-клеток. Помните, что Т-клетки “слепые” — не могут распознавать антигены. Самостоятельно они способны специфически узнавать и, следовательно, отвечать на внедрение инородных агентов только, если комплекс включает белок и молекулу ГКГ.

18. Как молекулы ГКГ регулируют способность к детекции Т-клеток?

Это осуществляется двумя путями:

- последовательность аминокислот в молекуле ГКГ определяет, какие белковые фрагменты антигена свяжутся с этой молекулой. И только “отобранные” пептиды антигена, связанные с конкретной молекулой ГКГ, могут быть распознаны;
- не все Т-клетки различают молекулы ГКГ. Пептиды антигена, связанные с молекулой ГКГ класса I, распознаются Т-клетками, имеющими CD8-молекулы на

Т-клеточных рецепторах. Молекулы класса II, связанные с антигеном, выявляются Т-клетками, имеющими CD4-молекулы на Т-клеточных рецепторах.

19. Правда ли, что при наследовании HLA-DR4 ревматоидный артрит разовьется аналогично другим наследственным заболеваниям?

Нет. В отличие от заболеваний, которые передаются по аутосомно-доминантному или рецессивному типу, а также в случаях отсутствия или мутации гена, вызывающего дефицит функции жизненно важного фермента, возникновение большинства HLA-связанных болезней не удается объяснить таким образом. Очевидно, что некоторые молекулы HLA никогда не становятся причиной или подтверждением восприимчивости к заболеванию, с которым они связаны. И наоборот, они связаны с общим типом наследования для нескольких генов, что проявляется в предрасположенности к конкретному заболеванию — феномен **нарушения сцепления с геном**. Однако иногда наличие конкретных HLA-молекул подтверждает повышенную восприимчивость к заболеванию, с которым они ассоциируются.

20. Если ген молекул HLA не является причиной заболевания, возможно существует другой ген, о котором мы еще не знаем, вызывающий заболевание? Как это выяснить?

Обследование близнецов дает ясный ответ на этот вопрос. Если доказана связь наследуемого гена с заболеванием, то патология разовьется у обоих близнецов. Близнецы с экспрессией HLA-DR4, генетически связанного с ревматоидным артритом, имеют достоверно высокий риск возникновения этого заболевания. Однако у многих людей, имеющих HLA-DR4, никогда не развивается данная патология, несмотря на то, что им страдают сибсы (родные братья и сестры).

Доказано, что многие молекулы HLA — не просто наследственные "свидетели". При анализе распространенности заболеваний у гетерозигот и гомозигот установлено, что эффекты молекулы HLA "доминантные", поскольку наследственное заболевание развивается даже у гетерозигот. Однако индивиды-гомозиготы с частичным наследованием гена все же больше подвержены заболеванию, чем гетерозиготы. Такие исследования **кодоминантной экспрессии** ГКГ убеждают, что HLA важен в патофизиологии аутоиммунных заболеваний.

Исследования на крысах генетически чистых линий позволяют выявить иммунопатогенетические взаимосвязи между HLA и заболеванием. Эти животные — трансгенные B27 крысы Льюис — являются генетически запрограммированными на экспрессию HLA-B27 в клетках. Как следствие, спонтанно развивающиеся поражения кишечника, кожи, ногтей, суставов, мочевыводящих путей и позвоночника. У человека серонегативные спондилоартропатии также сочетаются с HLA-B27.

21. Почему предполагается, что сочетающийся с ревматическим заболеванием ген не вызывает этой патологии, но повышает восприимчивость к ней?

Хотя известно, что некоторые молекулы HLA связаны с определенными заболеваниями, не обязательно, что заболеет каждый индивидуум с экспрессией молекулы HLA. Определенные гены могут повышать восприимчивость к конкретным заболеваниям, хотя и не являются их причиной. Установлено также, что негенетические факторы, такие как инфекции, четко связаны с возникновением ряда HLA-ассоциированных заболеваний. Не исключены эффекты других факторов, воздействующих на макроорганизм и окружающую его среду, которые способствуют развитию заболевания у человека с наследственной предрасположенностью.

22. Каков механизм проявления восприимчивости к заболеванию?

Ответ на этот вопрос потребует больших финансовых затрат. Поэтому пока вопрос остается без ответа.

23. Как определить достоверность связи между заболеванием и HLA?

Риск развития болезни, связанной с HLA, рассматривается как **относительный**. Например, относительный риск описывается как соотношение (%) количества HLA-DR4-позитивных людей (возможно у них разовьется в будущем ревматоидный артрит) и количества индивидов, не являющихся HLA-DR4-позитивными:

$$\text{Относительный риск} = \frac{[(\%\ \text{антигенпозитивных пациентов})\ (\%\ \text{антигеннегативных в контроле})]}{[(\%\ \text{антигеннегативных пациентов})\ (\%\ \text{антигенпозитивных в контроле})]}$$

Относительный риск зависит в том числе и от этнического состава обследуемой популяции. Например, риск ревматоидного артрита среди HLA-DR4-позитивных белых в Северной Европе значительно выше, чем у HLA-DR4-позитивных евреев.

24. Как определить HLA-тип пациента?

Наличие HLA-DR3 или HLA-DR4 рассматривается как "серологическая" особенность. При пересадке органов и беременности их определяют методом парных сывороток, обнаружение в которых антител к молекулам ГКГ предварительно расценивается как положительный ответ. Существуют сыворотки, содержащие антитела только против HLA-DR2, HLA-DR3 и HLA-DR4 и т. п. Комбинация парных сывороток получила название "тип" и является характеристикой индивидуальных молекул комплекса ГКГ. Этот метод широко используется, особенно в трансплантологии, но в настоящее время предложены более специфичные генетические методы, применяемые для выявления ГКГ-идентичности человека и анализа иммуногенетических связей с заболеваниями.

25. Что такое перекрестная реактивность в серологическом типировании?

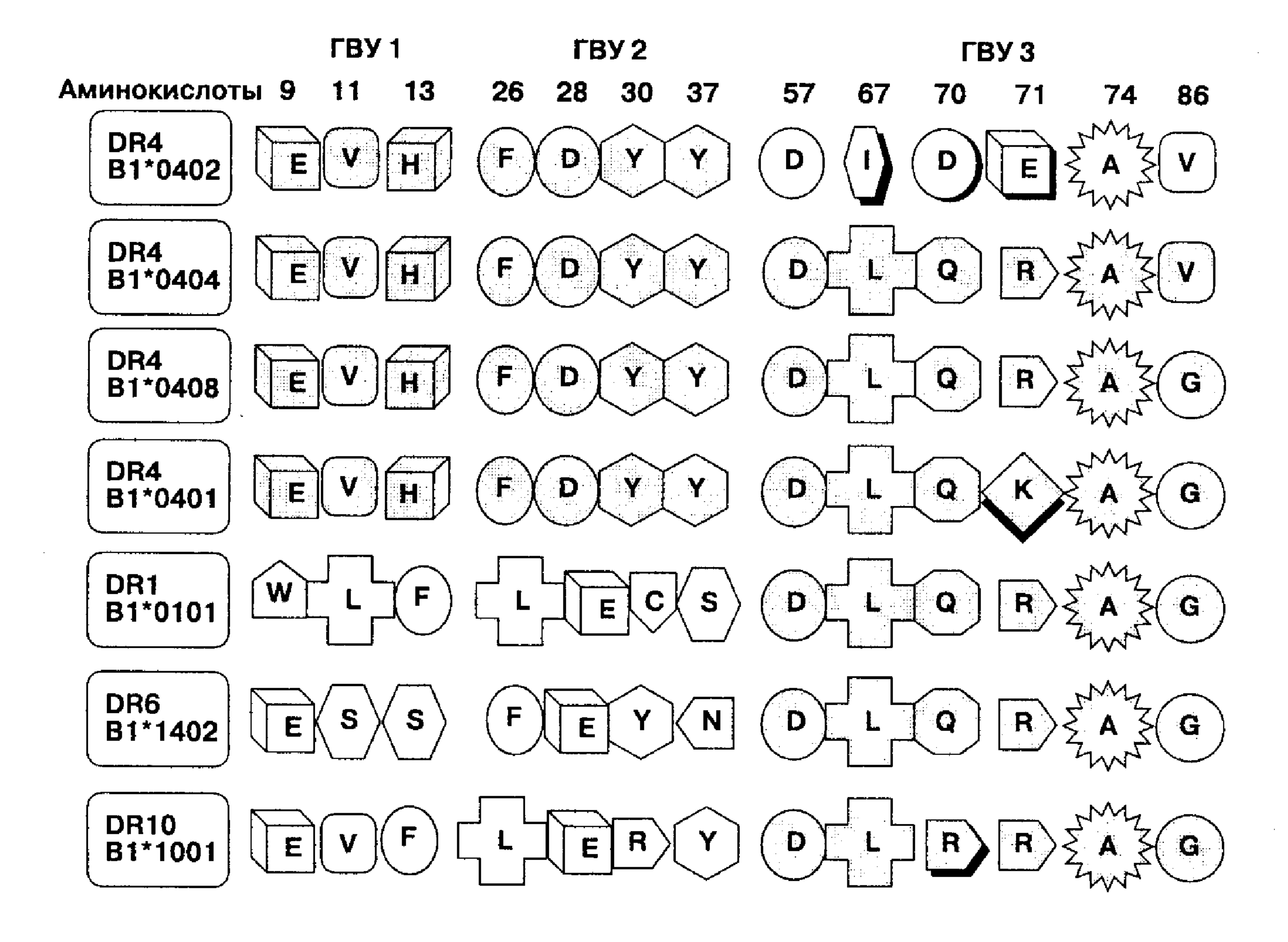
Антитела к молекулам HLA, полученные из сыворотки человека, способны связать похожие, но не идентичные молекулы. По мере развития серологических методов исследования стало ясно, что антитела против молекул комплекса гистосовместимости не определяют специфичный небольшой участок молекулы, "ответственный" за предрасположенность к аутоиммунному заболеванию. Если большинство молекул HLA-DR4 идентичны в определенном участке, повышающем предрасположенность к ревматоидному артриту, тогда большинство HLA-DR4-позитивных индивидов имеют повышенную предрасположенность к нему. В противоположность сказанному выше, два индивида, один HLA-DR4-позитивный, другой HLA-DR1-позитивный, могут иметь одинаковую предрасположенность к возникновению ревматоидного артрита, если у них имеется одинаковый участок, "облегчающий" возникновение ревматоидного артрита, несмотря на их серологические особенности.

26. Действительно ли существуют HLA-DR4-позитивные субъекты, не предрасположенные к повышенной заболеваемости ревматоидным артритом? Существуют ли индивиды, не имеющие HLA-DR4, но обладающие HLA-DR1, -DR6 или -DR10, и поэтому предрасположенные к ревматоидному артриту?

Да. Подобная перекрестная реактивность и, следовательно, недостоверная специфичность серотипирования требуют более точного генетического типирования сыворотки. Можно определить нуклеотидную последовательность локусов генов комплекса гистосовместимости, например с помощью DRB*0402. Они, вероятно, будут

более специфичны для определенной области молекулы HLA, которая ответственна за предрасположенность к заболеванию – **часть эпитопа** (отдельная антигенная детерминанта). Эти методы улучшают оценку относительного риска.

Наличие перекрестной реактивности существенно затрудняет изучение ревматоидного артрита. В различных этнических группах установлена связь между молекулами HLA-DR1, -DR4, -DR6 и DR10 и ревматоидным артритом. Молекулы HLA-DR4 гомологичны в первом и втором гипервариабельных участках, дают одинаковый результат при серологическом типировании (гомологичность в 1 и 2 гипервариабельных участках, характеризуется верхними четырьмя последовательностями [рисунок]). Некоторые аллели HLA-DR4, -DR1, -DR6 и -DR10 очень различаются в 1 и 2 гипервариабельных участках, но удивительно гомологичны по аминокислотному составу в третьем гипервариабельном участке (3-й гипервариабельный участок в нижних шести последовательностях). Этот "общий эпитоп" в 3-м участке предрасполагает к развитию ревматоидного артрита. С другой стороны, последовательность HLA-DRB*0402 (верхняя последовательность на рисунке) не формирует предпосылок к развитию ревматоидного артрита. В аллеле DRB*0402 имеются аминокислоты изолейцин (I), аспарагиновая кислота (D) и глютаминовая кислота (E), в положениях 67, 70 и 71, соответственно. Предрасположение к возникновению ревматоидного артрита бывает при наличии лейцина (L) в 67-й позиции, глутамина (Q) или аргинина (R) в 70-й; аргинина (R) или лизина (K) в 71-й; и аланина (A) в 74-й.



Последовательность аминокислот в трех гипервариабельных участках нескольких разных аллелей HLA-DR β-цепи

Избранная литература

Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. The major histocompatibility complex. In: Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. (eds). Cellular and Molecular Immunology, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders 1994, 96–115.

Carson D. A. Genetic factors in the etiology and pathogenesis of autoimmunity. FASEB J., 6: 2800–2805; 1992.

Goodman J. W. Antigen presentation and the major histocompatibility complex. In: Stites D. P., Terr A. I., Parslow T. G. (eds). Basic and Clinical Immunology, 8th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994, 58–65.

Nepom B. S., Nepom G. T. Immunogenetics of the rheumatic diseases. In: Kelley W. K., Harris E., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 89–107.

Nepom B. S. The role of the major histocompatibility complex in autoimmunity. Clin. Immunol. Immunopathol., 67: S50–S55, 1993.

Robinson D. M., Nepom G. T. The major histocompatibility complex and disease susceptibility. Immunol. Allergy. Clin. North Am., 13: 255–272, 1993.

Salazar M., Yunis E. J. MHC: Gene structure and function. In: Frank M. M., Austen K. F., Claman H. N., Unanue E. R. (eds). Samter's Immunologic Diseases, 5th ed. New York, Little, Brown and Company, 1994, 101–106.

Weyand C. M., Goronzy J. J. Functional domains on HLA-DR molecules: Implications for the linkage of HLA-DR genes to different autoimmune diseases. Clin. Immunol. Immunopathol., 70: 91–98, 1994.

Winchester R. J. Immunogenetics. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 35–40.

Winchester R. J. The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthitis. Adv. Immunol., 65: 389–466, 1994.

ГЛАВА 7. ТОЛЕРАНТНОСТЬ И АУТОИММУНИТЕТ

Nicholas J. Battafarano, M.D.

1. Что такое толерантность?

Нормально функционирующая иммунная система должна распознавать и уничтожать определенные антигены, которые причиняют вред или даже вызывают гибель макроорганизма. Не менее важно отличать и не уничтожать антигены, которые необходимы организму. **Толерантность** — термин, применяемый для описания феномена **антиген-специфической невосприимчивости**. Это означает, что иммунная система не уничтожает определенные антигены.

2. Толерантность — это врожденное или приобретенное свойство?

Толерантность характеризуется специфичностью и памятью, т. е. иммунная система "обучается" толерантности по отношению к некоторым специфическим антигенам

организма и интолерантности ко многим посторонним антигенам. При рассмотрении аутоиммунных нарушений это понятие часто сужается до толерантности к **аутоантигенам**, таким как собственные нуклеопротеины или поверхностно-клеточные молекулы. Однако феномен толерантности не ограничивается аутоантигенами. Толерантность к экзогенным антигенам (белки пищи) является решающим фактором для выживания индивида. Несомненна ценность знаний о развитии и потери толерантности при аутоиммунных нарушениях, так же как и разработка методов терапевтического воздействия, основанных на понимании механизмов толерантности к экзогенным белкам.

3. Что такое аутоиммунитет?

Термин "аутоиммунитет" является общеупотребимым для определения состояний, при которых индивид становится жертвой собственного иммунного ответа. Аутоиммунитет можно рассматривать как **отсутствие нормальной аутотолерантности**. Аутоиммунные нарушения являются антигенвызванными процессами, которые характеризуются специфичностью и памятью. И наоборот, аутоиммунный процесс предполагает узнавание экзогенного или эндогенного антигена иммунной системой, за которым следует атака на собственные антигены (аутоантигены). Эти процессы развиваются у индивида, ранее имевшего толерантность к тем антигенам, которые теперь становятся целью иммунной реакции. Следовательно, лучше большинство аутоиммунных процессов характеризовать не просто как отсутствие, а как **утрату толерантности**.

4. Если аутоиммунные процессы включают потерю или отсутствие толерантности, которые приводят к стойкому управляемому антигеном иммунному ответу на аутоантигены, то существуют ли механизмы предотвращения потери или восстановления толерантности?

В справедливость положительного ответа верят многие исследователи. Достоверное подтверждение этой гипотезы предполагает понимание механизмов развития и поддержания толерантности. Наблюдений, подтверждающих, что толерантность развивается, поддерживается, но может быть и утрачена, достаточно. Однако понимания механизмов этих процессов нет. Есть только фрагменты головоломки, но мы не знаем, как их собрать вместе. Поэтому современная терапия нарушений направлена только на отдельные этапы процесса.

5. Каковы основные факторы, влияющие на развитие специфического иммунного ответа?

- Характеристики антигена, вовлеченного в специфический иммунный ответ.
- Свойства дополнительных клеток, которые первично взаимодействуют с антигеном.
- Природа (свойства) лимфоцитов и синтезируемых ими цитокинов, участвующих в ответе.

6. Почему антиген скорее вызовет развитие толерантности, чем аутоиммунную реакцию?

Антиген может "выбирать" определенные типы иммунных ответов на основе своей **химической структуры**; **первоначального количества**, с которым сталкивается организм; **пути** поступления; **и среды**, внутри которой антиген взаимодействует с иммунной системой. Два важных аспекта среды включают степень развития иммунной си-

стемы с антигеном и наличие или отсутствие окружающего воспаления при первом контакте.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ	ИММУННЫЙ ОТВЕТ
Полисахариды	Белки
В/в или оральный путь поступления	П/к или внутрикожный путь поступления
Большая доза	Небольшая доза
Иммунологическая незрелость	Окружающее воспаление

Например, иммунный ответ чаще развивается на внедрение чужеродных белков, нежели полисахаридов. Небольшие подкожные или внутрикожные дозы способны вызывать больший иммунный ответ, чем значительная доза того же антигена, введенная внутривенно или принятая внутрь. Если в месте внедрения антигена присутствует воспаление (антиген введен с адъювантом), то более вероятно развитие иммунного ответа. Если же воспаления нет или иммунные клетки, которые подверглись воздействию, являются незрелыми к моменту встречи с антигеном, то сформируется толерантность.

7. Какова роль молекул ГКГ в развитии аутоиммунных заболеваний?

Во-первых, абсолютное большинство антигенов, способствующих развитию аутоиммунных заболеваний, являются белками. Антигенспецифические реакции памяти на белки (гуморальные, фагоцитозные или цитотоксические) регулируются Т-клетками. Однако Т-клетки могут только распознавать белковые антигены, представляющие собой молекулы ГКГ; последние выполняют несколько важных функций:

1. Они переводят неспецифические иммунологические ответы клеток в специфические.
2. Молекулы ГКГ играют роль связующего фактора. Например, антигенспецифические В-клетки, которые опознали антиген посредством своего поверхностного иммуноглобулинового рецептора, передают специфическую информацию Т-клетками через молекулы комплекса гистосовместимости.

Это выдвигает молекулы комплекса гистосовместимости на центральное место в процессе развития или недоформирования иммунного ответа. При его дефектах на уровне молекул ГКГ развитие и сохранение толерантности в полном объеме невозможно.

8. Как изменение аминокислотной последовательности антигена влияет на развитие аутоиммунного заболевания?

Существенное значение имеет не только то, что антигены являются белками, но важна также последовательность расположения аминокислот. В тех случаях, когда молекулы комплекса гистосовместимости класса I и II презентируют белки Т-клеткам, то только пептиды небольшого размера соответствуют антигенсвязывающей щели — 8–13 аминокислот для класса I и 13–25 для класса II. Очевидно, что индивидуальные позиции аминокислот в молекуле ГКГ могут иметь принципиальное значение для связывания определенных комплементарных последовательностей аминокислот в белках.

9. Как первичная структура антигена влияет на процесс потери толерантности?

Во-первых, пептидная последовательность инородного антигена может быть похожа на таковую у собственного антигена. Если это явление имеет место, то не исключено развитие неблагоприятных последствий. Классическим примером считаются ревматические заболевания сердца. Миокардиальные аутоантигены — миозин и сарколем-

мные белки — напоминают структуру белка стрептококка М. Звенья патогенеза, поддерживаемые аутоантителами, могут быть вторичными по отношению к интактной ткани миокарда, которая становится мишенью иммунного ответа, за счет антител, образование которых вызвано М-протеином. В дальнейшем уже аутоантигены миокарда поддерживают этот процесс.

Другой пример. Существуют пептиды, источником которых являются несколько возбудителей, последовательность аминокислот которых идентична последовательности в антигенсвязывающей щели определенных молекул комплекса гистосовместимости. Так, ряд из пяти аминокислот в пептиде (плазмиде) *Shigella flexneri* идентичен последовательности в HLA-B27, выявленной у пациентов с этой инфекцией и синдромом Рейтера. Наличие подобной гомологичности установлено или предполагается для многих других пептидов, источником которых являются микроорганизмы.

Существуют два примера перекрестной реактивности, в которых продукты иммунного ответа на инородный антиген ошибочно реагируют с собственными антигенами индивида. Это явление называется **молекулярной мимикрией**. Клоны Т- и В-клеток, первоначально "возбужденные" инородным антигеном, продолжают стимулироваться реагирующими перекрестно аутоантигенами. Аутоантигенные иммунные реакции продолжаются в течение длительного времени после того, как инородный антиген, запустивший этот процесс, уже выведен из макроорганизма.

10. Как количество и способ передачи антигена влияет на индукцию иммунного ответа?

Большие дозы белков или полисахаридов определяют, какой тип толерантности возникнет — Т- или В-клеточная. При адекватном клеточном взаимодействии презентация пептидов в низких дозах может вызывать Т-клеточную толерантность.

Недавно проведены исследования с введением антигена внутрь с целью повышения толерантности к эндогенным антигенам. Например, в экспериментах по моделированию аллергического энцефаломиелита (множественного склероза) на животных было установлено, что основной белок миелина (ОБМ) является аутоантигеном-мишенью. Лечение животных ОБМ, вводимым внутрь, купировало это тяжелое заболевание. Результаты экспериментов позволили начать клинические испытания применения ОБМ у людей, страдающих аутоантигенным множественным склерозом. Аналогичный подход возможен в отношении пациентов с ревматоидным артритом, которым назначают коллаген внутрь для стимулирования толерантности.

11. Что такое суперантигены? Вызывают ли они формирование аутоиммунитета?

Суперантигенами называются экзогенные антигены, особенно бактериального или ретровирусного происхождения, способные связываться с Т-клеточным рецептором и молекулами комплекса гистосовместимости класса II вне зоны антигенсвязывающей борозды и соединять эти образования вместе (см. рисунок). Эти антигены, в отличие от типичных, не ограничены в своих эффектах. Они не нуждаются в обработке и во взаимодействии с антигенсвязывающей щелью молекул комплекса гистосовместимости для последующей стимуляции Т-клеток. Суперантигены обладают специфичностью в отношении сегмента в гипервариабельной области (V) β-цепи Т-клеточного рецептора, т. е. Vβ-областью. До 10 % Т-клеток имеют одинаковую Vβ-область, для которой суперантиген специфичен. Это приводит к активации очень большого числа различных антигенспецифических клонов Т-клеток.

Суперантигены вовлечены в патогенез инфекционно-токсического шока при стафилококковой инфекции, но не участвуют в развитии классических ревматических

заболевании. Бактериальные липополисахариды функционируют как поликлональные активаторы В-клеток, включая аутореактивные В-клетки. Возможно, липополисахариды играют определенную роль в аутоиммунных заболеваниях (как минимум в определенные периоды болезни), но это еще не доказано.



Специфичность суперантигена в отношении Vβ-участка Т-клеточного рецептора, расположенной снаружи от связывающей щели молекулы ГКГ

12. Как влияет окружающая среда на развитие иммунных ответов?

Давно известно, что эффективность иммунизации повышается при использовании адъювантов. Однако антигены, по отношению к которым индивидуум был ранее толерантен, иногда "безвредно" презентируются лимфоцитам в зонах, уже существующего воспаления. Это может быть результатом повышенной и аберрантной презентации антигенов из-за стимуляции цитокинами антигенпрезентирующих клеток. В этом случае может возникать потеря толерантности. Затем наблюдается длительное персистирование аутоантигенного специфического иммунного ответа после ликвидации пускового механизма первичного воспалительного процесса.

13. Что такое детерминантное распространение?

Этот термин используется для описания феномена, представленного в 12-м вопросе. Семейную ссору можно рассматривать как аналогию процессу, в котором острая воспалительная реакция провоцирует развитие более тяжелого и хронического воспаления. Когда преобладает рассудок, обсуждение направлено на поиск эффективных решений. Однако иногда дискуссия переходит в долгое противостояние. Неожиданно каждое ее положение становится угрожающим. (Ситуации, которые супруги раньше преодолевали спокойно, теперь вызывают бурный всплеск эмоций.) Нередко причина конфликта быстро забывается после установления истины, а существовавшую ранее толерантность (терпимость, если речь идет о семье) уже не вернуть из-за многих якобы "безвредных" факторов.

Детерминантное распространение описывает потерю толерантности за счет активной продолжающейся аутоантигенной специфической иммунной реакции на целый ряд антигенов, присутствующих в очаге острого и хронического воспаления. Существуют доказательства зрелости аутореактивных Т- и В-клеточных ответов на разнообразные аутоантигены при хроническом аутоиммунном заболевании.

14. Что означает термин "латентные антигены"?

Латентные антигены являются потенциальными антигенами, которые могут быть никогда не распознаны иммунной системой. Следовательно, это типично внутриклеточные антигены, способные вызывать агрессивный или толерантный иммунный ответ.

Они иногда являются причиной аутоиммунной реакции при продолжающемся воспалении, приводящем к разрушению клеток, когда латентный антиген становится доступен и воспринимается как экзогенный.

15. Как добавочные клетки "поощряют" развитие в большей степени толерантности, чем аутоиммунитета?

Антигенпрезентирующие клетки часто называются "вспомогательными", поскольку они как бы снабжают лимфоциты. Конечно, Т-лимфоциты выполняют важнейшие функции, но считать их самыми главными, вероятно, нельзя. Находятся ли Т-клетки под контролем? Наличие антигенпрезентирующих клеток дает положительный ответ. Антигенпрезентирующие клетки всего лишь точно выявляют, что и когда им необходимо обнаружить. Они представляют информацию о том, что обнаружено, возможно ли ограничение процесса и "кто" это должен делать. Почти во всех случаях эти клетки должны авторизировать ответ лимфоцитов — феномен известный как **костимуляция**.

Антигенпрезентирующие клетки важны в процессе выбора конкретных Т-клеток и поддержания толерантности в течение жизни. Они определяют характер процессинга и презентирования антигенов; молекулы ГКГ, которым они презентируют антигены; интенсивность и образование усиливающих стимулов. Если антигенпрезентирующие клетки не функционируют должным образом или они неправильно восприняты другими клетками, возможно усиление аутоиммунитета.

16. Назовите возможные функции молекул ГКГ в аутоиммунном процессе.

Постулировано наличие многих механизмов. Ни один из них в отдельности не объясняет возникновение аутоиммунитета.

Влияние молекул комплекса гистосовместимости на развитие аутоиммунных нарушений

ФУНКЦИЯ В АУТОИММУНИТЕТЕ	ОБЪЯСНЕНИЕ
Систематическая ошибка в выборе Т-клетки	Популяция Т-клеток выбирается через наследуемые, сцепленные с заболеваниями молекулы комплекса гистосовместимости и может включать более аутореактивные Т-клетки или аутореактивные клетки, специфичные для определенного заболевания
Патогенетические нарушения функции рецептора	Определенные молекулы ГКГ, связанные с заболеваниями, могут функционировать в качестве рецепторов для некоторых патогенов, вызывающих аутоиммунные заболевания
Определение необычных пептидов	Молекулы ГКГ, ассоциированные заболеванием, способны к презентации пептидов, что вызывает аутоиммунный ответ. Это предположение поддерживается эпитопной гипотезой
Молекулярная мимикрия	Экзогенные антигены или другие молекулы ГКГ + экзогенный пептид напоминают молекулы ГКГ, связанные с заболеваниями, в сочетании с или без прикрепленного к ним пептида. Это приводит к следующим событиям За нормальным иммунным ответом возникает патологическая аутореактивность *или* Иммунная система, толерантная к собственным молекулам ГКГ с или без связанного пептида, не может правильно реагировать на внедрение перекрестно-реактивного экзогенного антигена, который становится причиной хронического заболевания

Неправильная презентация пептидов	Презентация собственных антигенов, когда антигенпрезентирующие клетки также экспрессируют костимулирующие молекулы, или стимуляция цитокинами иммунного ответа
	Презентация пептидов, подвергнутых неадекватному процессингу
	Повышенная презентация пептидов, не требующих ответа, возникает после их стимуляции антигенпрезентирующими цитокинами

17. Что такое клональная делеция?

Клоны Т-лимфоцитов не приносят пользы, если они не способны распознать "свой комплекс гистосовместимости" или узнают, но пытаются уничтожить его. Другими словами, определение Т-клеточным рецептором пептидов комплекса молекула ГКГ–пептид не может быть "приблизительным", а должно быть точным. В противном случае, Т-клетки часто самоуничтожаются. **Клональная делеция** относится к процессу, происходящему в вилочковой железе, когда незрелые Т-клетки, рецепторы которых не получают точной настройки, подвергаются самоуничтожению. Эти и другие функционально неполноценные клетки исчезают из клона Т-клеток.

18. Как в тимусе происходит отбор Т-клеток на выживание или уничтожение?

Этот процесс имеет как минимум две составляющих:

1. Клетки должны быть **положительно выбраны**. Т-клеточный рецептор должен распознавать "свой комплекс гистосовместимости + пептид", чтобы прореагировать в случае необходимости. Обладающие этими качествами клетки выживают, остальные уничтожаются.

2. Т-клетки должны быть **отрицательно выбраны**. Они не должны обладать таким высоким сродством к комплексу гистосовместимости, чтобы не реагировать на "свой комплекс гистосовместимости + пептид". Клетки, которые при взаимодействии являются "слишком горячими", уничтожаются или инактивируются.

19. Как клетки нацеливаются на самоуничтожение? Если самоуничтожения не происходит, приводит ли это к развитию аутоиммунного заболевания?

Согласно современным представлениям, аутореактивные Т-клетки не могут быть удалены из-за того, что управление этим процессом неэффективно. Механизм, программирующий самоуничтожение клеток, называется **апоптоз**. Он инициируется связыванием с поверхностно-клеточной молекулой, называемой Fas/APO1 (CD95). Дефект Fas-опосредованного апоптоза является генетическим дефектом при системной красной волчанке (в эксперименте на мышах). Предполагается, что аберрантный Fas-опосредованный апоптоз также может обусловливать возникновение системной красной волчанки у человека.

20. Что такое клональная анергия?

Известно, что селекция и обучение Т-клеток не ограничиваются только вилочковой железой. В кровотоке и вторичных лимфоидных тканях присутствует множество потенциально аутореактивных Т-клеток. **Клональная анергия** — это процесс, происходящий в вилочковой железе или в периферических тканях, заключающийся в функциональной инактивации, но не уничтожении, аутореактивных Т-клеток. Иначе говоря, это процесс, посредством которого аутореактивные Т-клетки инактивируются или "обучаются" узнавать антигены, но не отвечать на их внедрение.

21. Как возникает клональная анергия?

Точно неизвестно. Однако в основе любых иммунологических процессов лежат повторяющиеся сигналы. Большинство реакций, связанных с клеточной активацией, особенно антигенспецифические, требуют более чем одного сигнала. Предполагается, что анергические процессы включают взаимодействие комплекса молекула ГКГ–пептид с аутореактивным Т-клеточным рецептором, во время которого костимуляторные сигналы **не** доводятся до аутореактивных Т-клеток.

22. Относится ли термин "Т-клетки-супрессоры" к некоторым формам Т-клеточной толерантности?

Представление о Т-клетках-супрессорах неоднозначно. Существует определенная настороженность в отношении к этим клеткам, поскольку наблюдалось перемещение антигенспецифичной иммунологической супрессии при пассивном пассаже Т-клеток. Возможно, существует особый тип Т-клеток, осуществляющих **только** супрессорные функции.

Феномен антигенспецифичной супрессии в иммунных ответах несовместим с определением толерантности, поскольку это требует специфичной активации Т-клеточного ответа для получения супрессии. Иммунологическая толерантность — дефект клеточной активации, существующий несмотря на наличие антигенспецифического распознавания. Антигенспецифические Т-супрессорные эффекты, возможно, через освобождение фактора роста опухоли-β способны модифицировать аутореактивность. Сложно выявить этот эффект как функцию особых Т-клеток.

23. Существует ли "В-клеточная толерантность"?

Да, В-клеточная толерантность действительно существует. В настоящее время ее механизмы активно изучаются. Предполагается, что незрелые В-клетки, специфичные в отношении антигенов организма, чаще блокируются в процессе развития, нежели уничтожаются. Высокие дозы полисахаридов, в противоположность пептидам для Т-клеток, способствуют формированию В-клеточной толерантности. Неожиданная встреча с антигеном при отсутствии содействия со стороны специализированных Т-клеток, особенно в ранний период развития В-клеток, ответственна за некоторые формы В-клеточной толерантности. Предполагается, что **потеря** В-клеточной толерантности может возникать без содействия Т-клеток. В то время как Т-клеточная анергия существует длительно, поддержание В-клеточной анергии требует более частого воздействия антигена.

24. Как задействованы аутоантитела в патогенезе заболеваний?

Как упоминалось ранее, установлено наличие аутореактивных лимфоцитов, В- и Т-клеток. Это же относится и к выработке аутоантител (ревматоидные факторы и антиядерные антитела), содержание которых временно повышается при активации иммунитета. Этот механизм регуляции считается нормальным явлением. С увеличением возраста человека увеличивается выработка аутоантител, что, возможно, отражает некоторые нарушения поддержания толерантности. Эта гиперпродукция происходит параллельно с повышением числа аутоиммунных заболеваний по мере старения, но без вовлечения аутоантител в патогенез всех аутоиммунных заболеваний.

25. Назовите заболевания, при которых аутоантитела играют основную патогенетическую роль.

- Аутоантитела являются основным фактором, повреждающим клетки, при некоторых формах гемолитических анемий и аутоиммунных тромбоцитопений.

- При инсулинрезистентном сахарном диабете, *myasthenia gravis*, пернициозной анемии аутоантитела непосредственно воздействуют на клеточные рецепторы, что вызывает патологический клеточный ответ.
- При синдроме Гудпасчера и буллезной пузырчатке антитела воздействуют на базальную мембрану, что является основным патологическими компонентом при этих заболеваниях.
- При системной красной волчанке и постстрептококковом гломерулонефрите иммунные комплексы, вызывая появление аутоантител, повреждают почечные клубочки.
- При других заболеваниях сочетание определенных антител с заболеваниями или частичными проявлениями этих заболеваний не всегда приводит к возникновению патологии.

Избранная литература

Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. Immune-mediated injuri and disease. In: Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. (eds). Cellular and Molecular Immunology, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1994, 393–408.

Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. Self-tolerance and autoimmunity. In: Abbas A. K., Lichtman A. H., Pober J. S. (eds). Cellular and Molecular Immunology, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1994, 376–392.

Fowlkes B. J., Ramsdell F. T-cell tolerance. Curr. Opin. Immunol., 5: 873–879, 1993.

Holman H. R. Through barriers to understanding rheumatic diseases. Arthritis Rheum., 37: 1565–1572, 1994.

Kotb M. Infection and autoimmunity: A story of the host, the pathogen, and the copathogen. Clin. Immunol. Immunopathol., 74: 10–22, 1995.

Lasalle J. M., Hafler D. A. T-cell anergy. FACEB J., 8: 601–608, 1994.

Mountz J. D., Wu J., Cheng J., Zhou T. Autoimmune disease: A problem of defective apoptosis. Arthritis Rheum., 37: 1415–1420, 1994.

Nemazee J. D. Promotion and prevention of autoimmunity by B lyphocytes. Curr. Opin. Immunol., 5: 866–872, 1993.

Ridgway W. M., Weiner H. L., Fathman C. G. Regulation of autoimmune response. Curr. Opin. Immunol., 6: 946–955, 1994.

Schwartz B. D. Structure, function, genetics of the HLA complex in rheumatic disease. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 509–523.

Sercarz E. E., Datta S. K. Mechanisms of autoimmunisation: Perspective from the mid 90's. Curr. Opin. Immunol., 6: 875–881, 1994.

Shur P. H. Arthritis and autoimmunity. Arthritis Rheum., 37: 1818–1825, 1994.

Steinberg A. D. Mechanisms of disordered immune regulation. In: Stites D. P., Terr A. I., Parslow T. G. (eds). Basic and Clinical Immunology, 8th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994, 380–386.

III. Обследование пациента с клиническими проявлениями, характерными для ревматических заболеваний

Специализация — это естественный и неизбежный результат познания истины, неотъемлемо связанный с развитием и совершенствованием инструментов точного знания. Для нее характерны свои недостатки, несуразности даже... Несколько лет назад недавний выпускник, бывший больничный интерн, с очевидной серьезностью попросил меня назвать ему имя специалиста в области ревматологии. Мы могли позволить себе посмеяться над этим...

Фредерик Шэтток, 1897,
профессор медицины,
медицинский факультет Гарвардского университета

ГЛАВА 8. АНАМНЕЗ И ОБЪЕКТИВНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Danny C. Williams, M.D.

1. На какие жалобы и объективные проявления следует обратить внимание при сборе анамнеза у больного с подозрением на заболевание соединительной ткани?

Лихорадка
Похудание
Утомляемость

Головная боль
Алопеция
Сыпь
Фотосенсибилизация
Узелки
Синдром Рейно

Артралгии (артрит)
Миалгии (миозит)

Анемия
Лейкопения
Наличие аутоиммунных антител

Ксерофтальмия
Ксеростомия
Воспалительный процесс в оболочках глаза
Нарушение зрения

Мукозит
Серозит
Кардит
Нефрит
Колит
Уретрит

Нарушения восприятия
Судороги
Невропатия

Выкидыш
Тромбообразование

2. Дайте определение фотосенсибилизации.

В ревматологии *фотосенсибилизацией* называется **появление сыпи после пребывания на солнце** у больных (30–60 %) с кожной или системной формой красной волчанки. *Фотофобия* означает **повышенную чувствительность органа зрения к свету.**

3. На основании каких данных анамнеза и объективного обследования ставится диагноз синдрома Рейно?

Синдром Рейно — это сосудистая патология, характеризующаяся преходящей ишемией пальцев, кончика носа и/или ушей, обусловленной внешними воздействиями (например холодом). В результате нарушения кровотока вазоспастического характера наблюдается трехфазный ответ в виде последовательной смены окраски кожи: вначале она **белая** (ишемическая бледность), затем становится **синей** (застойный цианоз) и, наконец, **красными** (реактивная гиперемия). Наиболее специфичной для синдрома Рейно является начальная "мертвенная бледность" ишемического генеза.

4. Какие данные анамнеза позволяют определить характер ревматического заболевания как воспалительный или механический (дегенеративный)?

ПРИЗНАК	ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ	МЕХАНИЧЕСКИЙ
Утренняя скованность	> 1 ч	< 30 мин
Утомляемость	Выраженная	Незначительная
Движение	Уменьшает симптоматику	Усиливает симптоматику
Покой	Усиливает симптоматику	Уменьшает симптоматику
Системные проявления	Имеются	Отсутствуют
Реакция на терапию кортикостероидами	Имеется	Отсутствует

5. Перечислите пять основных признаков воспаления.

Отек (*tumor*)
Повышение локальной температуры (*calor*)
Покраснение (*rubor*)
Болезненность (*dolor*)
Нарушение функции (*functio laesa*)

6. Какие из признаков воспаления свидетельствуют о наличии острого синовита?

Если не проводится терапия кортикостероидами, то воспалительный процесс в большинстве суставов характеризуется повышением локальной температуры и ограничением объема движений. Однако наилучшим показателем наличия синовита является **болезненность при пальпации в проекции сустава**. Отек и даже выпот наблюдаются и при невоспалительных артритах (например при остеоартрозе). Кроме того, для большинства случаев воспалительного процесса в суставах характерно отсутствие покраснения, за исключением острых инфекционных и микрокристаллических артритов. Первой мыслью врача, обнаружившего у больного покраснение и повышение температуры в области сустава, особенно при моноартикулярном процессе, должна быть: "Где игла для аспирации из сустава?".

7. Чем различаются "активные" и "пассивные" движения в суставе и почему сравнивают их объем?

Активные движения выполняет пациент.

Пассивные движения выполняет врач при нахождении пациента в состоянии покоя.

Эти исследования помогают отличить патологию суставов от внесуставных ревматических поражений. Несоответствие (например ограничение объема активных движений при нормальном объеме пассивных) между "активными" и "пассивными" движениями свидетельствует о локализации поражений в мягких тканях, в то время как

одинаковое ограничение активных *и* пассивных движений характерно для истинно суставного процесса. Воспаление сухожилия надостной мышцы является исключением из этого правила.

8. Какие анамнестические данные о пациентах с воспалительным процессом в суставах помогают оценить активность заболевания?

Самочувствие, продолжительность утренней скованности и степень утомляемости. Эти субъективные параметры, наряду с суставным индексом, помогают установить скорость прогрессирования заболевания и эффективность лечения.

9. Какое усилие следует прикладывать при пальпации сустава для распознавания синовита? Назовите "нагрузочные" суставные пробы, используемые для диагностики синовита?

Удобнее руководствоваться "правилом большого пальца" — пальпировать с усилием, вызывающим побледнение ногтевого ложа большого пальца (4 кг/см^2), что позволяет в какой-то степени стандартизировать исследование суставов и обеспечивает величину давления, достаточную для диагностики синовита. Очевидно, что если суставы воспалены сильно, такая величина давления может оказаться избыточной. Аналогичным образом проводится пальпация болевых точек, характерных для фибромиалгии.

Использование "нагрузочных" суставных проб ограничивается теми случаями, когда пальпация суставов позволяет предположить, но не диагностировать синовит. "Нагрузка" на сустав легко достигается путем его осторожного приведения в состояние, ограниченное объемом движений. Любые неприятные ощущения, возникающие при выполнении этой пробы, свидетельствуют о наличии синовита.

10. Какие суставы учитываются при определении величины суставного индекса?

Периферические суставы

- Кисть
  - Дистальные межфаланговые (ДМФ)
  - Проксимальные межфаланговые (ПМФ)
  - Пястно-фаланговые (ПФ)
  - Запястно-пястный сустав (ЗПП) большого пальца
- Лучезапястный
- Локтевой
- Стопа
  - Межфаланговые
  - Плюснефаланговые (ПлФ)
  - Таранно-пяточный (подтаранный)
- Голеностопный
- Коленный

Суставы осевой части скелета

- Плечо
  - Плечелопаточный
  - Акромиально-ключичный
  - Грудиноключичный
- Тазобедренный
- Крестцово-подвздошный
- Позвоночник
  - Шейный отдел
  - Грудной отдел
  - Поясничный отдел
- Височно-нижнечелюстной

11. Опишите систему STWL для оценки степени выраженности артрита.

Система STWL позволяет регистрировать степень **отека, болезненности, местного повышения температуры** и **ограничения движений (swelling, tenderness, warmth, limitation of motion)** в суставе на основании количественной оценки выраженности конкретного признака. Выраженность каждого из признаков — S, T и W — описывается по шкале: 0 (отсутствие), 1 (минимальная), 2 (слабая), 3 (умеренная) и 4 (значительная). Ограничение движений (L) — по шкале: 0 (норма), 1 (ограничение движе-

ний на 25 %), 2 (50 %), 3 (75 %) и 4 (анкилоз). Например, пр. 2-й ПФ S2T2W1L2 означает, что в правом втором пястно-фаланговом суставе отмечается слабо выраженный синовит, слабо выраженная болезненность, незначительное повышение местной температуры и ограничение подвижности на 50 %.

12. Что такое крепитация? О чем свидетельствует ее наличие?

Крепитация — это слышимый или пальпируемый "скрежет", исходящий из сустава при его движении. **Тихая** крепитация воспаленной синовиальной оболочки характеризуется постоянной интенсивностью и воспринимается только с помощью стетоскопа. В противоположность ей, **грубая** крепитация выявляется легко, характеризуется меняющейся интенсивностью, ее источниками являются поврежденные хрящ и/или кость. Крепитация может быть вызвана сдавлением сустава при движении в полном объеме.

13. Чем отличается болевая точка от триггерной (пусковой) зоны?

ПРИЗНАК	БОЛЕВАЯ ТОЧКА	ТРИГГЕРНАЯ ЗОНА
Заболевание	Фибромиалгия	Миофасциальный болевой синдром
Распределение	Обширное	Регионарное
Патологическая ткань	Отсутствует	Имеется
Болезненность	Местная	Местная
Иррадиация боли	Отсутствует	Наблюдается

14. При каких ревматических заболеваниях, кроме ревматоидного артрита, появляются подкожные узелки?

Системная красная волчанка
Ревматизм
Тофусная подагра
Ювенильный хронический артрит
Склеродермия (кальциноз)
Узловатая эритема
Глубокая волчанка
Саркоидоз
Васкулит
Панникулит
Гиперлипопротеинемия II типа
Мультицентрический ретикулогистиоцитоз

15. Как проводить объективное обследование при подозрении на сдавление срединного нерва в области запястья ("туннельный синдром")?

Атрофия мышц возвышения большого пальца (тенара) — достоверный признак "туннельного синдрома" запястного канала вследствие хронического процесса. Острый "туннельный синдром" проявляется нарушениями чувствительности (срединный нерв обеспечивает чувствительную иннервацию ладонной поверхности большого, указательного и среднего пальцев, а также лучевой половины безымянного пальца). Эти нарушения могут быть воспроизведены проведением провокационных проб Тинеля (Tinel) и Фалена (Phalen). Оптимальным положением лучезапястного сустава для **пробы Тинеля** является разгибание. Поперечная карпальная связка перкуссируется по всей ее ширине неврологическим молоточком с широкой насадкой. В отличие от этого, **проба Фалена** заключается в осторожном приведении лучезапястного сустава в состояние полного сгибания на 60". Подтвердить клинический диагноз "туннельного синдрома" запястного канала помогают исследования скорости проведения по нерву.

16. В чем заключается проба Финкельштейна?

Проба Финкельштейна (Finkelstein) используется в клинической диагностике тендовагинита де Кервена как дополнение к пальпации. Больного просят сжать кисть

так, чтобы большой палец оказался внутри кулака. Затем, поддерживая предплечье обследуемого, врач осторожно сгибает кулак по направлению к шиловидному отростку локтевой кости. Если в области "анатомической табакерки" появляется выраженная болезненность, то действительно имеет место тендовагинит де Кервена сухожилий **длинной мышцы, отводящей большой палец,** и **короткого разгибателя большого пальца.**

17. Какие признаки, выявляемые при осмотре кисти с поражением суставов, позволяют отличить ревматоидный артрит от остеоартроза?

Клинические признаки ревматоидного артрита и остеоартроза

ПРИЗНАК	РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ	ОСТЕОАРТРОЗ[1]
Симметричность	Имеется	Встречается
Синовит	Имеется	Иногда[2]
Узелки	Имеются	Отсутствуют
Костные разрастания	Отсутствуют	Имеются
Поражение суставов		
ДМФ	Отсутствует	Узелки Гебердена
ПМФ	Имеется	Узелки Бушара
ПлФ	Имеется	Отсутствует[3]
ЗПП	Отсутствует	Большой палец кисти
Лучезапястный	Имеется	Отсутствует[4]
Деформации	В виде "лебединой шеи" В виде "петлицы" ("бутоньерки") Подвывихи	Латеральное сгибание
Инфаркты пальцев	Редко	Отсутствуют

[1] Остеоартроз может развиться вторично вследствие любого артрита воспалительной природы.
[2] Синовит возможен в результате воспаления при эрозивном остеоартрозе.
[3] Остеоартроз ПлФ суставов указательного и среднего пальцев считается характерным признаком гемохроматоза.
[4] Остеоартроз лучезапястного сустава может развиваться вторично на фоне травмы или микрокристаллического артрита.

18. Как поставить диагноз "локоть теннисиста" (латеральный эпикондилит)?

Наряду с непосредственной пальпацией диагноз "локоть теннисиста" помогает поставить тест со сдавлением мышц разгибателей кисти в области их отхождения — латерального надмыщелка плечевой кости. Для проведения этой провокационной пробы требуется, чтобы пациент сжал кисть в кулак и удерживал ее в состоянии разгибания. Врач, поддерживая предплечье исследуемого, пытается согнуть кисть, преодолевая сопротивление. Боль, возникающая в области латерального надмыщелка, подтверждает диагноз.

19. Как объективными методами обследования при наличии отека и признаков воспаления в локтевой области можно отличить бурсит подкожной синовиальной сумки локтевого отростка от истинного артрита?

Дифференциальная диагностика затруднена из-за отечности, болей и ограничения движений (сгибания и разгибания). Проба, помогающая провести различия между двумя указанными состояниями, заключается в ротации предплечья при согнутом на 90° локтевом суставе. При истинном артрите локтевого сустава пронация и супинация в плечелучевом суставе ограничены, в то время как при локтевом бурсите движения не затруднены.

20. Какая проба позволяет при обследовании пациента с болями в плече отличить патологию плечелопаточного сустава от поражения околосуставных тканей?

Если **пассивную наружную ротацию** плеча удается выполнить в полном объеме, то значимую патологию плечелопаточного сустава можно исключить.

21. Каково значение симптома "болевой дуги"?

Симптом "болевой дуги", наблюдаемый при определении способности к отведению плеча, обычно указывает на наличие тендинита надостной мышцы и/или бурсита субакромиальной сумки. Как правило, боли ограничивают дальнейшее активное отведение плеча по достижении угла в 70° (в норме пределы отведения плеча составляют 0–180°). Иногда возможно пассивное отведение плеча до более 120°, что сопровождается внезапным исчезновением болей. В основе этой, составляющей 50°, "болевой дуги" лежит субакромиальное сдавление воспаленной сумки и/или сухожилия надостной мышцы при отведении плеча. У больных с поражением акромиально-ключичного сустава возможно также выявление второй "болевой дуги", начинающейся при отведении плеча до 140°.

22. Назовите четыре мышцы плечевого пояса, составляющие "ротационную группу". Как при объективном обследовании оценить их целостность?

"Ротационную группу" составляют **SITS**-мышцы (по первым буквам латинских названий). Функция этих мышц оценивается с помощью проб на сопротивление. Оптимальное положение руки исследуемого при выполнении проб на сопротивление: плечо вдоль туловища, локтевой сустав согнут на 90°.

МЫШЦА	ПРОБА НА СОПРОТИВЛЕНИЕ
m. ***S****upraspinatus* (надостная)	Отведение
m. ***I****nfraspinatus* (подостная)	Супинация
m. ***T****eres Minor* (малая круглая)	Супинация
m. ***S****ubscapularis* (подлопаточная)	Пронация

23. Как выполняется проба Эдсона (Adson), используемая для оценки нарушения кровообращения при синдроме верхней апертуры грудной клетки?

Под контролем пульсации лучевой артерии рука пациента отводится, разгибается и вращается кнаружи. Затем пациента просят посмотреть *в сторону* обследуемой руки и сделать глубокий вдох. Ослабление или прекращение пульсации лучевой артерии с появлением сосудистого шума в надключичной области свидетельствует о значительном сдавлении подключичной артерии.

24. Где ощущается боль при патологии собственно тазобедренного сустава?

В противоположность распространенным ошибочным убеждениям местом возникновения боли, исходящей именно из тазобедренного сустава, является **паховая область**, а не поясница, боковая сторона туловища или ягодицы. Боль иногда иррадиирует из паховой области в бедро, область большого вертела бедренной кости, ягодицу или колено. Определение объема движений в тазобедренном суставе помогает отличить патологию сустава от других состояний, сопровождающихся болями в паховой области (например, от тендинита приводящей мышцы).

25. Какая скрининговая проба позволяет исключить патологию собственно тазобедренного сустава как источника болей в окружающих его областях?

При выполнении пробы **"перекатывания полена"** нога находится в состоянии разгибания. Захватив бедро и голень исследуемого, врач вращает всю конечность кнутри и

кнаружи, при этом тазобедренный сустав является точкой вращения. Возникновение боли в паховой области и ограничение амплитуды внутренней и наружной ротации свидетельствуют о патологии собственно тазобедренного сустава.

26. О чем свидетельствует положительная проба Тренделенбурга?

Положительная проба Тренделенбурга, выявляя слабость **средней ягодичной мышцы**, указывает на патологию тазобедренного сустава. При выполнении пробы врач наблюдает за обследуемым, стоящим на одной ноге, со стороны спины. В норме сокращение средней ягодичной мышцы на стороне несущей нагрузку конечности приводит к подъему противоположной половины таза. Ослабленная же средняя ягодичная мышца не в состоянии поддерживать противоположную половину таза, при этом последняя остается на исходном уровне или опускается. Необходимо, однако, исключить возможные нейрогенные причины слабости средней ягодичной мышцы (т. е. сдавление корешка нерва L_5).

27. Что можно выявить при объективном обследовании у больного с невралгией латерального кожного нерва бедра?

Невралгия латеральной кожной ветви бедренного нерва (*meralgia paresthetica*) является результатом сдавления указанной ветви в месте ее прохождения под паховой связкой медиальнее передней части крыла подвздошной кости. К характерным проявлениям относятся ощущения жжения и боли по переднебоковой поверхности бедра. В некоторых случаях возможно воспроизведение указанных симптомов при выполнении **пробы Тинеля** в месте сдавления.

28. Как диагностируется бурсит сумки большого вертела бедренной кости?

Диагноз бурсита сумки большого вертела ставится при пальпации мягких тканей над большим вертелом бедренной кости. В дополнение к местной болезненности врач может отметить неровности в области сумки, особенно у худощавых пациентов. Боль в области сумки большого вертела иногда вызывается сгибанием и наружной ротацией бедра.

29. Как при обследовании отечного коленного сустава можно определить, лежит ли в основе этого воспалительный процесс?

При отсутствии эритемы наилучшим показателем воспаления в отечном коленном суставе является **повышение местной температуры**. В норме температура кожи над коленным суставом обычно ниже таковой над большеберцовой костью. Поэтому, если при сравнительной пальпации кожа над передней поверхностью коленного сустава оказывается теплее, то вероятен воспалительный процесс.

30. Как при обследовании отечного коленного сустава можно определить наличие выпота?

Существуют два метода выявления наличия жидкости в коленном суставе. Симптом **выбухания** надколенника используется для определения минимального выпота, в то время как симптом **баллотирования** надколенника положителен при умеренном и большом объемах выпота.

При проверке симптома **выбухания** выпотная жидкость "выдавливается" ладонью из *медиальной* части коленного сустава в область выше надколенника. Сходное, но в обратном направлении действие производится в *латеральной* части, начиная с области выше надколенника. Если происходит быстрое заполнение *медиальной* ямки надколенника, то симптом выбухания считается положительным.

При проверке симптома **баллотирования** область выше надколенника сдавливается спереди, что вызывает перемещение выпотной жидкости в пространство ниже его, создавая впечатление "плавающего" надколенника. Затем производится баллотирование надколенника кончиками пальцев, приводящее к "удару" последнего о мыщелки бедренной кости, что и составляет положительный симптом баллотирования.

31. В чем заключается проба бедренно-надколенникового сдавления?

Проба используется для определения повреждения (например, в результате остеоартроза) нижней поверхности надколенника. Врач надавливает на надколенник в направлении к мыщелкам бедренной кости, при этом коленный сустав находится в состоянии разгибания. Затем обследуемого просят с усилием разогнуть коленный сустав, что приводит к сокращению четырехглавой мышцы. Надколенник при этом смещается проксимально по поверхности бедренной кости. Если такое движение вызывает **боль**, то проба считается положительной.

32. Как при обследовании воспаленного коленного сустава можно отличить передний надколенниковый бурсит от артрита?

Ротационные движения в коленном суставе, в отличие от локтевого сустава, крайне ограничены и не используются для дифференциальной диагностики указанных состояний. Типичным признаком острого артрита коленного сустава является нарушение разгибания, что не характерно для переднего бурсита надколенника. Поэтому если при явлениях воспаления возможно полное разгибание в коленном суставе без появления боли при нагрузке, то поражение, вероятно, локализовано вне сустава.

33. Как выполняется проба Лачмана при обследовании нестабильного коленного сустава?

Проба Лачмана (Lachman) служит для выявления разновидности симптома "выдвижного ящика", свидетельствующего о нарушении целостности передней крестообразной связки. Оптимальным для выполнения пробы положением коленного сустава является сгибание на 15–20°. Удерживая бедро пациента одной рукой, второй рукой врач тянет его голень вперед. Ощущение небольшого смещения или передний подвывих свидетельствуют об избыточной растяжимости или разрыве передней крестообразной связки. Необходимо исключать врожденную избыточную растяжимость (гипермобильность), проводя пробу на обоих коленных суставах.

34. Почему надо обследовать пациента на предмет неодинаковой длины нижних конечностей?

Неодинаковая длина ног встречается при нескольких "механических" патологических состояниях, таких как хроническая боль в пояснице, бурсит сумки большого вертела и дегенеративные изменения в тазобедренном суставе. **Истинное** различие в длине нижних конечностей — это выявляемая при измерениях разница (врожденная или приобретенная) в длинах ног при использовании в качестве ориентиров передне-верхних остей подвздошных костей и латеральных лодыжек. **Видимое**, или функциональное, различие в длине нижних конечностей обычно отражает "наклон таза", вызванный, как правило, сколиозом или контрактурами тазобедренного сустава. Эта видимая разница определяется при измерении расстояния от пупка до каждой из латеральных лодыжек. Истинные длины ног, как правило, *одинаковы* при состояниях, когда разница в их длине вроде бы очевидна. Коррекция значительной (> 1 см) разницы в длинах ног с использованием простых набоек на обувь дает терапевтический эффект.

Избранная литература

Doherty M., Doherty J. Clinical Examination in Rheumatology. London, Wolfe Publishing Ltd., 1992.

Doherty M., Hazelman B. L., Hutton C. W. et al. Rheumatology Examination and Injection Techniques. London, W. B. Saunders, 1992.

Hoppenfeld S. Physical Examination of the Spine and Extremities. Norwalk, CT, Appelton-Century-Crofts, 1976.

Kelly W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994.

Polley H. F., Hunder G. G. Rheumatologic Interviewing and Physical Examination of the Joints, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1978.

ГЛАВА 9. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Woodruff Emlen, M.D.

1. Какие лабораторные исследования наиболее часто проводятся при клинической оценке воспалительного процесса?

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и/или содержание С-реактивного белка. Эти исследования не являются специфичными, но могут с успехом использоваться для наблюдения за активностью заболевания при ревматоидном артрите, гигантоклеточном артериите, ревматической полимиалгии и некоторых других васкулитах.

2. Что такое скорость оседания эритроцитов? Что влияет на нее и как она измеряется?

СОЭ измеряется по высоте (в миллиметрах) столбика, образовавшегося при осаждении эритроцитов в специальной трубке (Westergren или Wintrobe) за 1 ч. СОЭ — это непрямой показатель изменений в содержании белков "острой фазы" и концентрации иммуноглобулинов. Белки "острой фазы" представляют собой гетерогенную группу белков (фибриноген, ингибиторы протеаз и пр.), которые синтезируются в печени в ответ на воспаление. Цитокин воспаления, интерлейкин-6, является наиболее сильным медиатором, стимулирующим выработку в печени белков острой фазы. Любые состояния, сопровождающиеся повышением концентрации белков острой фазы или гипергаммаглобулинемией (поли- или моноклональной), вызывают увеличение СОЭ за счет повышения диэлектрической константы плазмы. В результате происходит уменьшение межэритроцитарных сил отталкивания, что способствует агрегации эритроцитов и ускоряет их оседание. Увеличение СОЭ, не связанное с воспалением, может наблюдаться у пациентов пожилого возраста, женщин и при беременности.

Нормальные значения скорости оседания эритроцитов

	ВОЗРАСТ < 50 ЛЕТ	ВОЗРАСТ > 50 ЛЕТ
Метод Westergren (мм/ч)		
Мужчины	< 15	< 20
Женщины	< 25	< 30
Метод Wintrobe (мм/ч)		
Мужчины	< 10	< 20
Женщины	< 15	< 25

Запомните! Правило для определения верхней границы нормы СОЭ в зависимости от возраста:
Мужчины = возраст/2 Женщины = (возраст + 10)/2

3. Чем различаются методы Westergren и Wintrobe?

Метод Westergren более предпочтителен: используется 200-миллиметровая трубка; предусмотрен этап разведения, что устраняет влияние анемии. Метод Wintrobe: используется 100-миллиметровая трубка; отсутствует этап разведения. Поскольку в методе Westergren используется более длинная трубка, только он позволяет определить СОЭ > 50–60 мм/ч.

4. Назовите причины значительного ускорения и резкого замедления СОЭ.

Значительно повышенная СОЭ (> 100 мм/ч)

Бактериальная инфекция (35 %)

Болезни соединительной ткани: гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, СКВ, прочие васкулиты (25 %)

Опухоли: лимфомы, миеломная болезнь, прочие (15 %)

Другие причины (22 %)

Причина неизвестна (3 %)

Значительно пониженная СОЭ (0 мм/ч)

Афибриногенемия (дисфибриногенемия)

Агаммаглобулинемия

Крайняя степень полицитемии (гематокритное число > 65 %)

Повышенная вязкость плазмы

5. Какова тактика при выявлении повышенной СОЭ?

1. Сбор анамнеза, объективное обследование и стандартные скрининговые лабораторные тесты (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, печеночные ферменты, клинический анализ мочи).

2. Если причина остается невыясненной после выполнения исследований 1-го этапа, имеются следующие возможности:

- повторно определить СОЭ, чтобы убедиться, что она все еще повышена, и исключить лабораторную ошибку;
- просмотреть медицинскую карту для сравнения с предшествующими показателями СОЭ;
- определить концентрацию фибриногена, белков сыворотки и СРБ как показателей "острой фазы";
- выполнить электрофорез белков сыворотки и определить концентрацию иммуноглобулинов для исключения наличия миеломной болезни и поликлональной гаммапатии.

3. Если объяснение все еще не найдено, следует проконтролировать СОЭ через 1–3 мес. Нормализация показателя отмечается почти в 80 % случаев. Если СОЭ остает-

ся повышенной, продолжать наблюдения за пациентом на предмет клинических проявлений заболевания.

6. Что такое С-реактивный белок?

СРБ — это белок, состоящий из пяти идентичных, нековалентно связанных друг с другом субъединиц, расположенных в одной плоскости по принципу кольцевой симметрии. Его функция заключается в связывании с элементами клеточной стенки, C1q-фракцией комплемента и рецепторами на нейтрофилах и моноцитах, что способствует запуску и поддержанию воспалительного ответа. Синтез СРБ как белка "острой фазы" происходит в печени под влиянием интерлейкина-6 и других цитокинов. Повышение его концентрации отмечается в течение первых 4 ч от момента тканевого повреждения и достигает максимума через 24–72 ч. Концентрация СРБ определяется методами ELISA, радиоиммунодиффузии или нефелометрии. В норме этот показатель обычно < 0,08 мг/дл. Концентрация > 8–10 мг/дл свидетельствует о бактериальной инфекции или о системном васкулите.

7. В каких случаях необходимо определять СРБ вместо СОЭ?

Оба теста служат для определения концентрации компонентов "острой фазы" и позволяют количественно оценить генерализованный воспалительный процесс. Величина СОЭ зависит от многих факторов и, следовательно, ее специфичность низка. Тем не менее определение СОЭ — это недорогостоящая и легко выполнимая процедура. Концентрация СРБ отражает содержание конкретного белка "острой фазы", что более специфично. Его концентрация возрастает и снижается быстрее (снижается на 50 % за 24 ч), чем СОЭ, для которой характерны длительно сохраняющиеся высокие показатели (снижается на 50 % за 1 нед) после затухания воспаления. Основным недостатком метода измерения СРБ является его высокая себестоимость по сравнению с таковой для СОЭ.

8. В каких случаях оправдано исследование на антинуклеарные антитела?

Исследование на АНА должно выполняться тогда, когда возникает подозрение, что у пациента аутоиммунное заболевание. Исследование на АНА, как правило, не используется в качестве скринингового теста и не входит в комплекс исследований в диагностически неясных случаях.

9. Как проводится исследование на антинуклеарные антитела?

Основным из используемых в настоящее время методов является флюоресцентная микроскопия. Клетки, ставшие после соответствующей обработки проницаемыми, фиксируются к предметному стеклу и инкубируются с сывороткой крови больного, что позволяет АНА связаться с клеточными ядрами. После промывания добавляются вторые антитела, способные к флюоресценции. Они связываются с антителами больного (которые, в свою очередь, связаны с ядрами). Свечение ядер клеток выявляется с помощью флюоресцентного микроскопа. Концентрация АНА в сыворотке крови больного определяется путем разведения последней перед ее добавлением к фиксированным клеткам — чем больше степень разведения (титр), при которой еще отмечается свечение ядер, тем выше концентрация АНА в сыворотке больного.

В качестве субстрата для исследования АНА в большинстве лабораторий используются HEp-2 клетки (клон пролиферирующих клеток, происходящий из клеточной линии эпителиальной опухоли человека) вместо клеток замороженных срезов внутренних органов грызунов (мышиные печень или почки), поскольку быстро растущие и делящиеся HEp-2-клетки содержат больший ассортимент ядерных антигенов (таких как SS-A и антигены центромера) в более высокой концентрации. В последнее

время были разработаны иммуноферментные методы (ELISA) определения АНА. Они различаются в зависимости от производителя и иногда не позволяют определить некоторые из АНА, выявляемых иммунофлюоресцентным методом. Однако простота выполнения методов ELISA привела к постепенному вытеснению методов флюоресцентного определения АНА.

10. Что такое LE-клетки?

Исследование на LE-клетки (клетки красной волчанки — *lupus erythematosus*) было основным методом определения АНА в 1950–1960-е гг. Исследование заключается в инкубации "голых", лишенных цитоплазмы ядер с сывороткой крови больного, что позволяет АНА связаться с ядром. Затем добавляются нормально функционирующие полиморфно-ядерные лейкоциты. Если с ядром связалось достаточное количество антител, то ядро подвергается опсонизации и полиморфно-ядерные лейкоциты захватывают ядерный материал. Полиморфно-ядерные лейкоциты, содержащие фагоцитированный ядерный материал, называются LE-клетками. Недостатки данного теста (относительно низкая чувствительность в отношении выявления АНА и сложность трактовки результатов) стали причиной его вытеснения методами флюоресцентного определения АНА.

11. При каких показателях тест на АНА считается положительным?

Предел, за которым тест на АНА становится положительным, был произвольно установлен как уровень антинуклеарных антител, превышающий таковой для 95 % популяции здоровых лиц. В каждой лаборатории определяются свои показатели положительного теста, и они могут сильно различаться по абсолютной величине. В большинстве учреждений граница нормы и патологии соответствует титру 1 : 40–1 : 80. В лабораториях, использующих в качестве субстрата для выявления АНА HEp-2-клетки, клинически значимый титр обычно ⩾ 1 : 160.

12. Каково клиническое значение положительного теста на АНА?

Это зависит от конкретной клинической ситуации. Положительный тест на АНА еще не является достаточным основанием для постановки нозологического диагноза. В то же самое время низкий титр АНА не позволяет с полной уверенностью исключить аутоиммунное заболевание. Тест на АНА должен использоваться в основном как исследование, подтверждающее обоснованность подозрения врача на наличие СКВ или другого аутоиммунного заболевания.

13. Может ли быть результат теста на АНА положительным у здоровых лиц?

Да. Тест на АНА считается положительным, когда уровень (титр) АНА превышает таковой для 95 % здоровых лиц. Таким образом, до 5 % здоровых людей могут оказаться "АНА-позитивными". У них титр обычно ⩽ 1 : 320, а характер свечения ядра чаще всего крапчатый или гомогенный. Встречаемость таких АНА выше у женщин и лиц пожилого возраста.

14. Может ли результат теста на АНА быть отрицательным у больного СКВ?

Да. У очень немногих больных (1–2 %) с активной нелеченой СКВ тест на АНА дает отрицательный результат. У таких пациентов обычно имеются антитела к ядерному антигену SS-A, а отрицательный результат теста на АНА объясняется отсутствием достаточного количества антигена SS-A в материале, используемом при флюоресцентном методе исследования, что не позволяет выявить наличие соответствующих антител. Кроме того, увеличивается число "АНА-негативных" больных СКВ (10–

15 %) в процессе лечения по мере снижения активности заболевания. У пациентов с СКВ и нефропатией и почечной недостаточностью и получающих диализную терапию тест на АНА также нередко оказывается отрицательным (40–50 %).

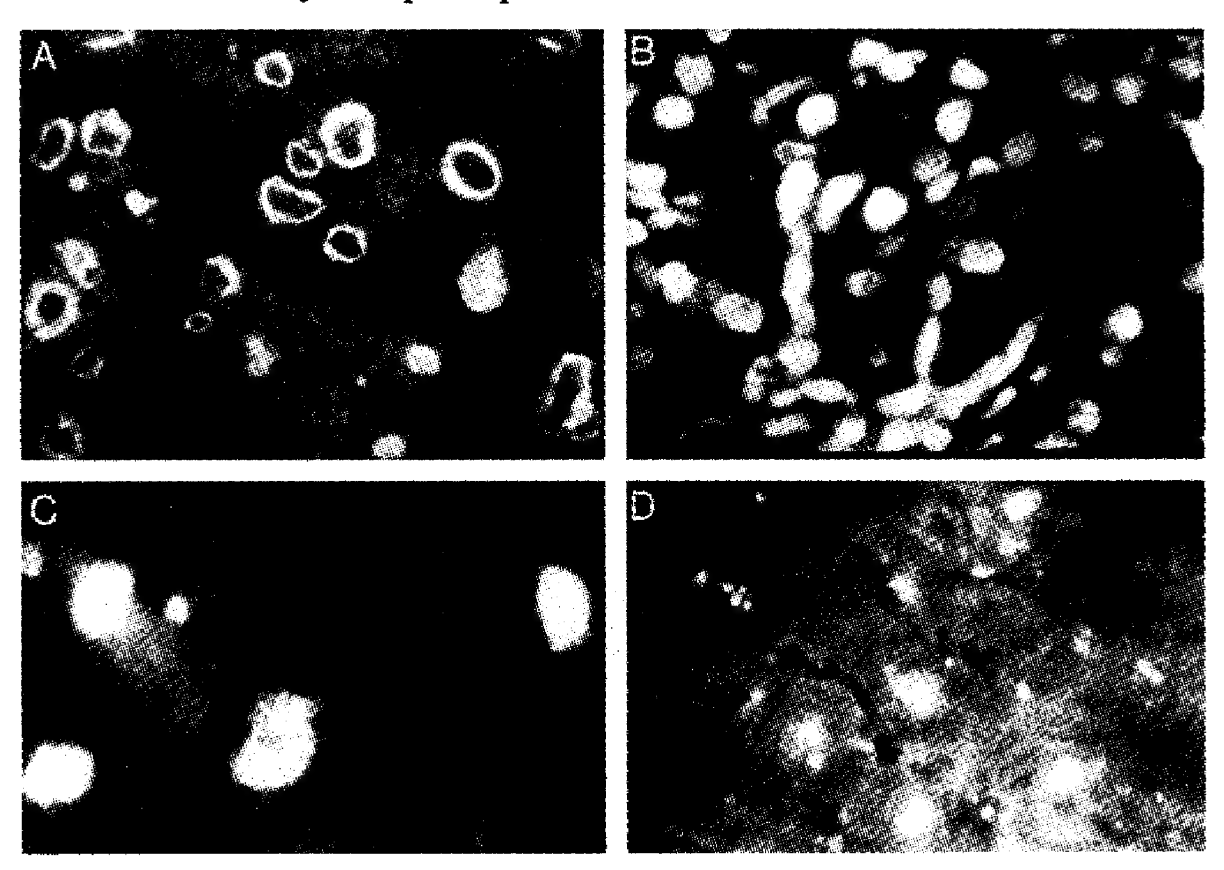
15. При каких состояниях результат теста на АНА бывает положительным?

СОСТОЯНИЕ	ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА НА АНА (%)
СКВ	95–99
Здоровые родственники больных СКВ	15–25
Ревматоидный артрит	50–75
Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ)	95–100
Системная склеродермия	95
Полимиозит	80
Синдром Шегрена	75–90
Цирроз печени (любые стадии)	15
Аутоиммунные поражения печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз)	60–90
Здоровые субъекты	3–5
Здоровые пожилые люди (> 70 лет)	20–40
Новообразования	15–25

16. Используют ли титр АНА для контроля активности процесса у пациентов с СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями?

Нет, поскольку не доказано, что колебания в титре АНА по результатам скринингового исследования соотносятся с активностью заболевания.

17. О чем свидетельствует характер свечения АНА?



Характер свечения АНА: **A** — краевой (периферический); **B** — гомогенный (диффузный); **C** — крапчатый; **D** — ядрышковый. (Из: Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

Речь идет о характере флюоресцентного свечения ядер, наблюдаемого при микроскопии. Установлены определенные, хотя и неспецифичные зависимости между характером свечения и конкретным заболеванием.

Гомогенный (диффузный):	СКВ, "лекарственная волчанка", другие заболевания.
Краевой (периферический):	СКВ, хронический активный гепатит.
Крапчатый:	СКВ, смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), синдром Шегрена, склеродермия, другие заболевания.
Ядрышковый (нуклеарный):	склеродермия.
Центромерный:	ограниченная склеродермия (CREST-синдром).

Различный характер свечения определяется неодинаковым содержанием АНА в сыворотке крови. Изучение типа свечения в настоящее время заменяется выделением отдельных антиядерных антител методом типирования АНА (вопросы 20 и 21).

18. Является ли исследование на АНА хорошим скрининговым тестом на СКВ?

Нет. Математические расчеты показывают, что если 5 % *здорового* населения США являются "АНА-позитивными", то число здоровых с положительным тестом на АНА составит 12,5 млн человек. В противоположность этому, даже при 100-процентной "АНА-позитивности" СКВ число пациентов с этим заболеванием, имеющих положительный тест на АНА, составит, с учетом распространенности СКВ (приблизительно 3 : 1000), лишь 750 000 человек. Таким образом, при массовом скрининговом исследовании населения на АНА большинство пациентов с положительным результатом составили бы здоровые люди, а не больные СКВ. Клиническая ценность исследования на АНА значительно возрастает при выполнении его в случаях обоснованной претестовыми данными вероятности (при клиническом подозрении) аутоиммунного заболевания.

19. Какие лекарственные препараты способны вызвать образование АНА?

Часто	**Редко**
Прокаинамид Гидралазин Фенотиазины Дифенилгидантоин Изониазид Хинидин	Считается, что до 60 различных лекарственных препаратов способны в редких случаях вызывать появление АНА

Клинические проявления волчаночноподобного синдрома, связанного с приемом лекарственных веществ, отмечаются лишь у небольшой группы пациентов с образовавшимися под влиянием лекарств АНА (глава 21). Тест на АНА может оставаться положительным в течение месяцев или даже лет после отмены препарата. АНА обычно направлены против эпитопа, сформированного (Н2А-Н2В)-ДНК-комплексом, хотя гидралазин вызывает образование АНА, направленных большей частью против димера гистонов Н3-Н4.

20. Что понимается под типированием АНА (ANA profile)?

Типирование АНА включает ряд исследований по определению отдельных АНА, направленных против конкретных ядерных антигенов. В стандартный набор входят исследования на антитела к двуспиральной ДНК, рибонуклеопротеину, антигену Смита (Sm), SS-A (Ro), SS-B (La) и центромеру. Отдельно проводятся исследования по определению других специфичных для конкретных заболеваний антинуклеарных антител (SCL-70 [топоизомераза I], PM-SCL [PM-1], гистоновых) и антицитоплазматических антител (Jo-1, рибосомальных Р, митохондриальных).

21. При каких заболеваниях встречаются антитела, определение которых относится к типированию АНА?

	ДВУСПИРАЛЬНАЯ ДНК	РИБОНУКЛЕОПРОТЕИН	SM	SS-A	SS-B	ЦЕНТРОМЕР
СКВ	60 %	30 %	30 %	30 %	15 %	Редко
Ревматоидный артрит	—	—	—	Редко	Редко	—
Смешанное заболевание соединительной ткани	—	> 95 % (высокий титр)	—	Редко	Редко	Редко
Системная склеродермия	—	(низкий титр)	—	Редко	Редко	10–15 %
Ограниченная склеродермия (CREST-синдром)	—	—	—	—	—	60–90 %
Синдром Шегрена	—	Редко	—	70 %	60 %	—

Знак «—» означает "отсутствуют". В таблице указано количество больных с данным заболеванием, у которых исследование на антитела дало положительный результат.

22. В каких случаях показано типирование АНА?

Типирование АНА необходимо проводить в том случае, когда скрининговое исследование на АНА дало положительный результат и для уточнения диагноза аутоиммунного заболевания требуется дополнительная информация. Иногда антитела к SS-A выявляются при типировании АНА даже в случаях отрицательной иммунофлюоресценции АНА. Следовательно, если у врача возникает сильное подозрение на наличие СКВ или другого заболевания, сопровождающегося появлением SS-A-антител, их определение надо провести даже несмотря на отрицательные результаты исследования на АНА.

23. При каких синдромах встречаются антитела к SS-A?

СКВ
Первичный синдром Шегрена
Подострая кожная волчанка (вариант волчанки, характеризующийся выраженной фотосенсибилизацией и сыпью)
Волчанка новорожденных
Врожденная блокада сердца
Вторичный синдром Шегрена (редко)

24. При каких заболеваниях антитела к антигенам цитоплазмы имеют бо́льшую диагностическую ценность, чем антитела к ядерным антигенам?

Аутоиммунные заболевания, сопровождающиеся появлением антицитоплазматических антител

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНТИГЕНЫ	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ (%)
Полимиозит	Синтетаза тРНК (анти-Jo-1, другие)	20–30
СКВ	Рибосомальный протеин	5–10
Гранулематоз Вегенера	Сериновая протеаза-3 (встречающаяся только в нейтрофилах)	90
Микроскопический полиартериит и некоторые другие васкулиты	Миелопероксидаза и другие (встречающиеся только в нейтрофилах)	70
Первичный билиарный цирроз печени	Митохондрии	80

У больных полимиозитом, гранулематозом Вегенера, микроскопическим полиартериитом и первичным билиарным циррозом печени, имеющих антицитоплазматические антитела, зачастую отсутствуют антитела к ядерным антигенам, что проявляется в отрицательных результатах исследования на АНА. Следовательно, при подозрении на указанные заболевания необходимо искать определенные антицитоплазматические антитела.

25. Какие АНА, определяемые при типировании, используются для контроля активности заболевания?

При СКВ концентрация антител к ДНК обычно изменяется параллельно активности заболевания. Высокий титр антител к ДНК характерен для волчаночного нефрита. Рост уровня ДНК-антител зачастую свидетельствует о приближающемся обострении волчаночного процесса. Другие антитела, определение которых входит в типирование АНА, служат показателями формы заболевания, но их титр не зависит от активности процесса.

26. Какие антитела используются в диагностике системной склеродермии (прогрессирующего системного склероза)?

Антицентромерные антитела выявляются у 60–90 % больных с ограниченной формой склеродермии (CREST-синдром), а антитела к SCL-70 (к топоизомеразе I) обнаруживаются у 20–33 % пациентов с диффузной формой системной склеродермии.

27. Каково значение антител к рибонуклеопротеину (РНП)?

Антитела к РНП, имеющие крапчатый характер свечения при иммунофлюоресцентном исследовании на АНА, встречаются при многих аутоиммунных заболеваниях, таких как СКВ, системная склеродермия, СЗСТ. Крайне высокое содержание антител к РНП (нормальное содержание устанавливается каждой лабораторией самостоятельно) очень характерен для СЗСТ, переходного синдрома с клиническими проявлениями системной склеродермии, СКВ и полимиозита.

28. Что такое ревматоидный фактор, и как его определяют?

Ревматоидный фактор (РФ) — это общий термин, обозначающий аутоантитело к антигенным компонентам Fc (кристаллизуемого) фрагмента иммуноглобулина G. РФ может принадлежать к любому из подтипов иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA или IgE. РФ IgM является единственной разновидностью, стандартно определяемой клинической лабораторией. При использовании методики латекс-агглютинации обычно считается значимым титр ≥ 1 : 160. В последнее время для определения IgM РФ во многих лабораториях стали применять методы нефелометрии и ELISA.

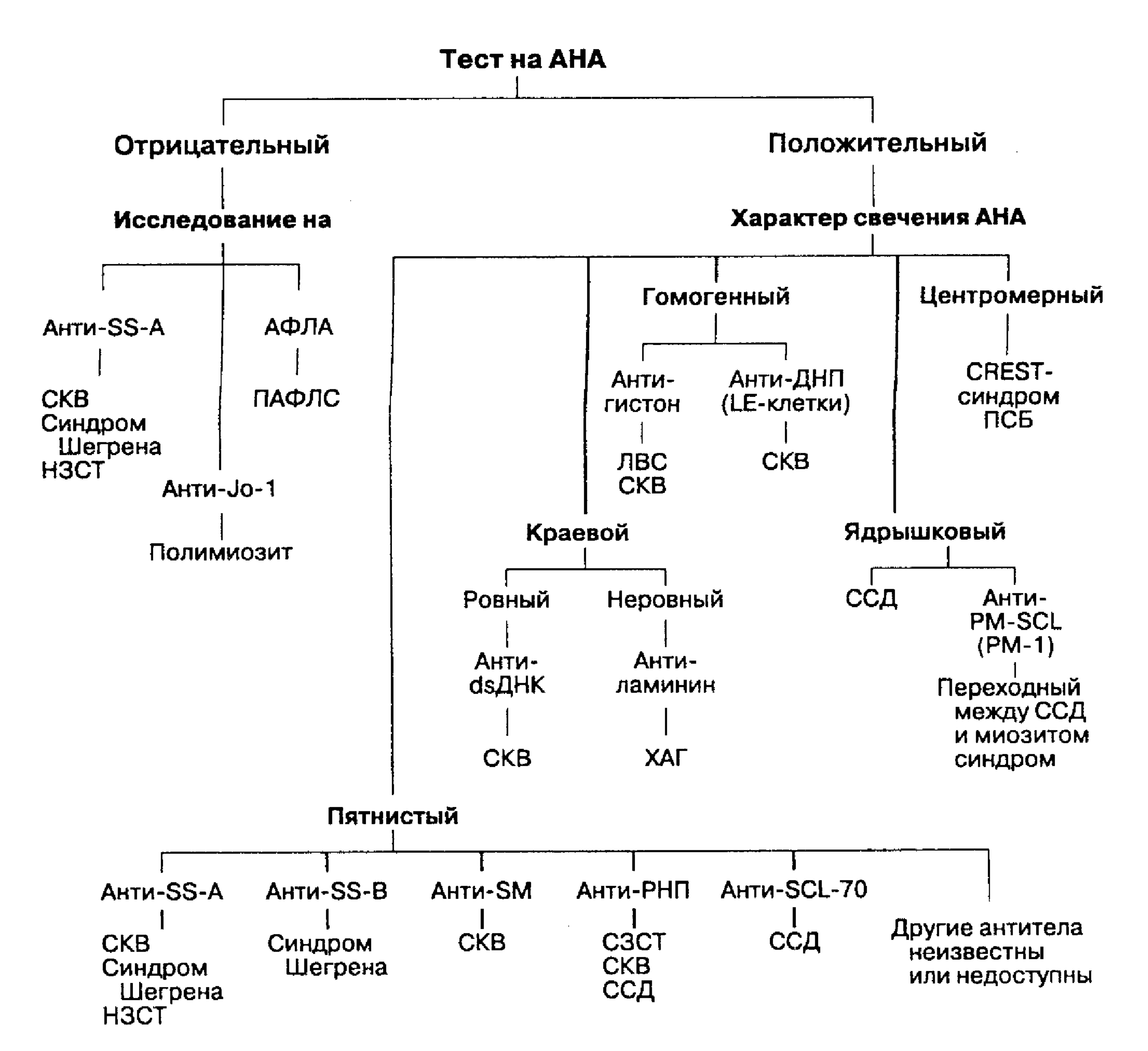
29. Какова тактика при необъяснимом положительном результате исследования на АНА у пациента с неспецифическими артралгиями?

- Анамнез и объективное обследование: поиск симптомов заболевания соединительной ткани и особенно скрытого синдрома Шегрена.
- Провести типирование АНА: результат обычно считается значимым при титре АНА ≥ 1 : 160 или обнаружении аутоантител, специфичных для конкретных заболеваний.
- Провести дополнительные исследования, нацеленные на обнаружение признаков избыточной активации иммунной системы:
  - клинический анализ крови: выявление анемии хронического заболевания, нейтропении и тромбоцитопении;

— печеночные ферменты: при повышении возможен хронический активный гепатит;
— С3, С4: выявление гипокомплементемии;
— электрофорез белков сыворотки: выявление поликлональной гаммапатии;
— РФ, СОЭ, рибонуклеопротеин: исключение ложноположительных результатов;
— электролиты, креатинин, анализ мочи на полноту сбора.

Если какое-либо из вышеперечисленных исследований выявляет отклонение от нормы, то наличие АНА может указывать на начинающееся аутоиммунное заболевание, что диктует необходимость тщательного наблюдения за пациентом.

30. Как различия в характере свечения и антигенной специфичности АНА используются для диагностики болезней соединительной ткани?



АФЛА — антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела); ХАГ — хронический активный гепатит; ЛВС — лекарственный волчаночноподобный синдром; СЗСТ — смешанное заболевание соединительной ткани; ПАФЛС — первичный антифосфолипидный синдром; ССД — системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз); SCL-70 — топоизомераза I; НЗСТ — недифференцированное заболевание соединительной ткани

31. Для чего у больных с установленным (на основании анамнеза и данных объективного обследования) клиническим диагнозом ревматоидного артрита определяют ревматоидный фактор?

Подчеркнем, что наличие РФ не является достаточным основанием для постановки диагноза ревматоидного артрита. Однако у больных с установленным диагнозом ревматоидного артрита присутствие РФ часто указывает на тяжелую форму заболевания. Для этих пациентов, по сравнению с больными без РФ, характерен более выраженный воспалительный процесс в суставах, зачастую с их деструкцией. Пациенты с высоким титром РФ относятся к группе повышенного риска в отношении внесуставных проявлений ревматоидного артрита, включающих узелки, поражение легких, язвы кожи, васкулит и синдром Фелти (Felty).

32. Отражают ли колебания уровня ревматоидного фактора изменения активности заболевания при ревматоидном артрите?

Нет. Активность заболевания при ревматоидном артрите лучше всего определяется клинически.

33. Каковы причины появления ревматоидного фактора?

Основной причиной выработки РФ является **хроническая иммунная стимуляция**. Первые буквы названий заболеваний, наиболее часто связанных с продукцией РФ, составляют аббревиатуру **CHRONIC**:

CH — **C**hronic disease, хронические заболевания, особенно болезни печени и легких;
R — **R**heumatoid arthritis, ревматоидный артрит (80–85 % больных);
O — **O**thers, другие ревматические болезни, такие как СКВ (15–35 %), склеродермия (20–30 %), СЗСТ (50–60 %), синдром Шегрена (75–95 %), полимиозит (5–10 %), саркоидоз (15 %);
N — **N**eoplasms, новообразования, особенно после проведения лучевой или химиотерапии;
I — **I**nfections, инфекции, например СПИД, мононуклеоз, паразитарные болезни, хронические вирусные инфекции, хронические бактериальные инфекции (туберкулез, подострый бактериальный эндокардит и пр.);
C — **C**ryoglobulinemia, криоглобулинемия (40–100 % больных).

34. Ревматоидный фактор выявляется и у здоровых людей, особенно у лиц пожилого возраста. Какова частота ложноположительных результатов?

Среди здоровых людей, у которых исследование на РФ дало положительный результат, мужчины и женщины представлены в равной пропорции. Из них титр ревматоидного фактора ≥ 1 : 160 обнаруживается лишь у 20 %.

Частота выявляемости РФ у здоровых людей разного возраста

ВОЗРАСТ (ГОДЫ)	ЧАСТОТА ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ТЕСТА НА РФ (%)
20–60	2–4
60–70	5
> 70	10–25

35. Что такое антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА)?

Антитела, направленные против специфических антигенов, присутствующих в цитоплазме нейтрофилов. Существует два типа АНЦА.

АНЦА к миелопероксидазе (МПО), эластазе и лактоферрину характеризуются перинуклеарным типом свечения при иммунофлюоресценции фиксированных эта-

нолом нейтрофилов и обозначаются как перинуклеарные, или **П-АНЦА**. Антитела к сериновой протеиназе-3 дают диффузное цитоплазматическое свечение при иммунофлюоресценции и обозначаются как цитоплазматические, или **Ц-АНЦА**.

36. При каких заболеваниях выявляются АНЦА?

Чаще всего АНЦА встречаются при некротизирующем васкулите. Ц-АНЦА и П-АНЦА выявляются при разных заболеваниях.

Ц-АНЦА

Гранулематоз Вегенера
Микроскопический полиартериит
Васкулит Черджа–Строусса (редко)

П-АНЦА

Микроскопический полиартериит
Гломерулонефрит с минимальным отложением иммунных комплексов
Васкулит Черджа–Строусса (редко)
Язвенный колит (МПО-отрицательный)
Аутоиммунные болезни печени
ВИЧ-инфекция
Некоторые другие инфекции и новообразования (редко)

37. Соответствует ли титр АНЦА активности заболевания?

При гранулематозе Вегенера титр Ц-АНЦА действительно изменяется параллельно активности заболевания (в 60 % случаев), что используется для прогнозирования обострений. Однако не ясно, следует ли рассматривать измерение титра Ц-АНЦА как отдельное показание для коррекции терапии. Титр П-АНЦА, вероятно, не зависит от активности заболевания.

38. Каковы причины снижения концентрации циркулирующих компонентов комплемента?

Уменьшение содержания комплемента в сыворотке крови может явиться следствием:

1. Сниженной его продукции при наследственной недостаточности или болезнях печени (фракции комплемента синтезируются в печени).

2. Повышенного потребления (протеолиз) при активации комплемента. Основной причиной потребления комплемента является повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов.

39. Какие клинические состояния возникают при наследственном дефиците комплемента?

ФРАКЦИИ КОМПЛЕМЕНТА	ЗАБОЛЕВАНИЯ
Начальные (C1, C2, C4)	СКВ-подобный синдром Гломерулонефрит
Промежуточные (C3, C4)	Рецидивирующие гнойные инфекции СКВ-подобный синдром
Терминальные (C5–C9)	Рецидивирующие инфекции (особенно гонококковые или менингококковые)
Регуляторные (C1 INH)	Ангионевротический отек (врожденный или приобретенный)

40. Наблюдается ли нормальное содержание комплемента у больных с повышенным его потреблением циркулирующими иммунными комплексами?

Да. Сывороточная концентрация фракций комплемента отражает баланс между их продукцией и потреблением. Фракции комплемента являются белками острой фазы

воспаления и, следовательно, при острых процессах синтезируются печенью в больших количествах. Поэтому, несмотря на повышенное потребление фракций комплемента, увеличение их продукции может компенсировать возросшие потребности. В клиническом плане это означает, что в то время как низкая концентрация комплемента является признаком увеличенного его потребления, нормальная не исключает повышенный расход.

41. Назовите аутоиммунные и приобретенные заболевания, сопровождающиеся гипокомплементемией.

Ревматические болезни

СКВ

Системные васкулиты (особенно узелковый периартериит, крапивница)

Криоглобулинемия

Ревматоидный артрит с внесуставными проявлениями

Инфекционные болезни

Подострый бактериальный эндокардит

Бактериальный сепсис (пневмококковый, грамотрицательный)

Виремии (особенно гепатит В)

Паразитемии

Гломерулонефрит

Постстрептококковый

Мембранопролиферативный

42. Почему необходимо определять три фракции комплемента (C3, C4 и CH50), а не одну?

Определение трех фракций позволяет оценить состояние как классического, так и альтернативного путей активации комплемента, а также является скрининг-тестом для выявления дефицита комплемента. Потребление комплемента по классическому пути (иммунные комплексы) характеризуется снижением всех трех фракций. При активации же комплемента по альтернативному пути (например, при гломерулонефрите с С3-нефритическим фактором) С3 и СН50 снижены, а С4 (компонент классического каскада) остается нормальным. Наконец, тест на СН50, требующий наличия всех компонентов пути активации комплемента, является хорошим скрининговым исследованием на дефицит комплемента. Уровень СН50, равный 0 или "неопределяемый", свидетельствует о наследственном дефиците комплемента.

Избранная литература

Fernandez-Madrid F., Mattioli M. Antinuclear antibodies (ANA): Immunologic and clinical significance. Semin. Arthritis Rheum., 6: 83, 1976.

Fritzler M. J. Antinuclear antibodies in the investigation of rheumatic disease. Bull. Rheum. Dis., 35: 127–136, 1987.

Fritzler M. J., Rubin R. L. Drug-induced lupus. In: Wallace D. J., Hahn B. H. (eds). Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 442–454.

Goeken J. A. Antineutrophil cytoplasmic antibody — A useful serological marker for vasculitis. J. Clin. Immunol., 11: 161–174, 1991.

Homburger H. A. Cascade testing for autoantibodies in connective tissue diseases. Mayo Clin. Proc., 70: 183–184, 1995.

Molden D. P., Nakamuras R. M., Tan E. M. Standardization of the immunofluorescence test for autoantibody to nuclear antigens (ANA): Use of reference sera of defined antibody specificity. Am. J. Clin. Pathol., 82: 57–66, 1974.

Reichlin M., Harley J. Antinuclear antibodies: An overview. In: Wallace D. J., Hahn B. H. (eds). Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 188–194.

Roberts D. E. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. Lab. Immunol., 12: 85–97, 1992.

Schur P. H. Complement and systemic lupus erythematosus. In: Wallace D. J., Hahn B. H. (eds). Dubois' Lupus Erythematosus. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 120–127.

Schmerling R. H., Delbanco T. L. The rhematoid factor: An analysis of clinical utility. Am. J. Med., 91: 528–534, 1991.

Sox H. C., Liang M. H. The erythrocyte sedymentation rate: Guidelines for rational use. Ann. Intern. Med., 104: 515–523, 1986.

Tan E. M. Antinuclear antibodies: Diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. Adv. Immunol., 44: 93, 1989.

ГЛАВА 10. АРТРОЦЕНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Robert T. Spencer, M.D.

1. В каких случаях следует выполнять артроцентез?

Наиболее важным основанием для выполнения артроцентеза является необходимость исключения **инфекционного процесса в суставе**. Своевременная диагностика и лечение инфекционного артрита определяют исход заболевания. Кроме того, артроцентез обычно показан больным с поражением одного или нескольких суставов неясной этиологии, проявляющихся суставными болями и отечностью, когда исследование синовиальной жидкости (СЖ) может дать диагностическую информацию.

2. В каких случаях артроцентез противопоказан?

Если клинические данные указывают на необходимость анализа СЖ, как в случае предполагаемого инфекционного артрита, то абсолютных противопоказаний к аспирации из сустава нет. Относительные противопоказания включают **геморрагические диатезы**, возникшие на фоне гемофилии, приема антикоагулянтных препаратов и тромбоцитопении. Однако эти состояния нередко могут быть компенсированы или устранены перед проведением артроцентеза. **Целлюлит** области над отечным суставом затрудняет доступ к суставной полости, но редко делает процедуру невозможной. Возникновения аллергических реакций на лидокаин или местные антисептики легко избежать, применяя альтернативные препараты.

3. Какова методика проведения артроцентеза?

Процедура должна выполняться с соблюдением правил **асептики**. Кожу обрабатывают местным антисептиком, таким как раствор повидон-йодида. Обычно врач использует нестерильные перчатки. Стерильные перчатки надеваются в тех случаях, когда

планируется пальпация участка предполагаемой пункции до момента введения иглы. Для инъекции местного анестетика (например, 1 % раствора новокаина) используется игла 25-го калибра. Для самой аспирации по возможности применяется игла 18-го калибра длиной 1,5 дюйма и шприц емкостью 10–30 мл. Техника аспирации из разных суставов описывается в соответствующих руководствах.

4. Каковы потенциальные осложнения артроцентеза?

- Инфекция (риск < 1 : 10 000).
- Кровотечение (гемартроз).
- Вазовагальный обморок.
- Боль.
- Повреждение хряща.

5. Как исследуется синовиальная жидкость?

Поскольку основной целью исследования СЖ является исключение инфекционного процесса, **окраска мазка по Граму** и **посев на микрофлору** должны выполняться, даже если материал получен из суставов с относительно низкой вероятностью присутствия инфекции. Подсчет **общего числа лейкоцитов** и определение **лейкоцитарной формулы** помогают различать невоспалительные и воспалительные заболевания. Наконец, следует провести **поляризационную микроскопию** для обнаружения патологических кристаллов. Биохимические показатели, такие как глюкоза, общий белок и лактатдегидрогеназа, редко дают дополнительную полезную информацию и, следовательно, не включаются в стандартный набор исследований.

6. Как обращаться с материалом, полученным при аспирации СЖ?

После получения жидкость помещают в стерильную пробирку, из которой откачен воздух, и направляют на исследование. Материал для посева и окраски по Граму можно в стерильных условиях перенести в пробирку с красной крышкой. Жидкость для исследования на кристаллы оставляют в пробирке с красной или зеленой крышкой. Жидкость для анализа на клеточные элементы помещают в пробирку с пурпурной крышкой.

7. Что делать, если при аспирации не была получена СЖ ("пустой пунктат")?

Даже если жидкость не попала в шприц, часто одна-две капли жидкости и/или крови могут быть обнаружены внутри иглы и в ее основании. Этого количества достаточно для посева. В таких случаях шприц с надетой на него иглой должен быть доставлен в микробиологическую лабораторию. Если удается получить еще одну каплю, ее можно поместить на предметное стекло и закрыть покровным стеклом для проведения поляризационной микроскопии. После микроскопии покровное стекло удаляется, а исследуемый материал используется для окраски по Граму. Материала, оставшегося на покровном стекле, как правило, достаточно для окраски по Райту, позволяющей подсчитать лейкоцитарную формулу. Таким образом, исследование двух капель жидкости может обеспечить врача такой же диагностической информацией, как и исследование большего объема (за исключением общего числа лейкоцитов). Вывод: при получении "пустого пунктата" игла и шприц *не* должны автоматически выбрасываться!

8. Сколь срочно должно быть проведено исследование СЖ?

Исследование СЖ следует выполнять в кратчайшие сроки после забора жидкости. Ложные результаты могут быть получены при задержке более 6 ч. Возможные изменения включают:

- снижение числа лейкоцитов (вследствие гибели клеток);

- уменьшение числа кристаллов (прежде всего пирофосфатадигидрата кальция);
- артефакты в виде новообразования кристаллов.

9. Как классифицируются результаты анализа СЖ?

Классификация результатов исследования синовиальной жидкости

ХАРАКТЕР ЖИДКОСТИ	ВНЕШНИЙ ВИД	ОБЩЕЕ ЧИСЛО ЛЕЙКОЦИТОВ (мм^3)	ПОЛИМОРФНО-ЯДЕРНЫЕ КЛЕТКИ (%)
Нормальный	Прозрачная, бледно-желтая	0–200	< 10
Группа 1 (невоспалительный)	От прозрачной до слегка мутной	200–2000	< 20
Группа 2 (воспалительный)	Слегка мутная	2000–50 000	20–70
Группа 3 (гнойный)	Мутная или очень мутная	> 50 000	> 70

10. Назовите возможные причины невоспалительного (группа 1) выпота в суставе.
Остеоартроз, травма сустава, механические нарушения, пигментный виллезонодулярный синовит и асептический некроз.

11. Для каких ревматических заболеваний характерна синовиальная жидкость 2-й группы (воспалительная)?

Ревматоидный артрит
Подагра
Псевдоподагра
Псориатический артрит
Анкилозирующий спондилит
Синдром Рейтера
Ювенильный ревматоидный артрит
Ревматизм
Системная красная волчанка
Ревматическая полимиалгия
Гигантоклеточный артериит
Гранулематоз Вегенера
Васкулит гиперчувствительности
Узелковый периартериит
Семейная средиземноморская лихорадка
Саркоидоз
Инфекционный артрит
- Вирусный (гепатит В, краснуха, ВИЧ, парвовирусный, пр.)
- Бактериальный (гонококковый)
- Грибковый
- Микобактериальный
- Спирохетозный (болезнь Лайма, сифилис)

Подострый бактериальный эндокардит
Палиндромный ревматизм

12. Перечислите состояния, кроме инфекционного артрита, при которых встречается синовиальная жидкость 3-й группы (гнойная).

При обнаружении жидкости, соответствующей по своему характеру 3-й группе, наличие инфекционного артрита *следует* предполагать до тех пор, пока по результатам посева СЖ не доказано обратное. При некоторых заболеваниях возможен неинфекционный гнойный процесс в суставах, иногда называемый **псевдоинфекционным артритом**.

- Подагра.
- Синдром Рейтера.
- Ревматоидный артрит.

13. Перечислите некоторые из причин гемартроза.

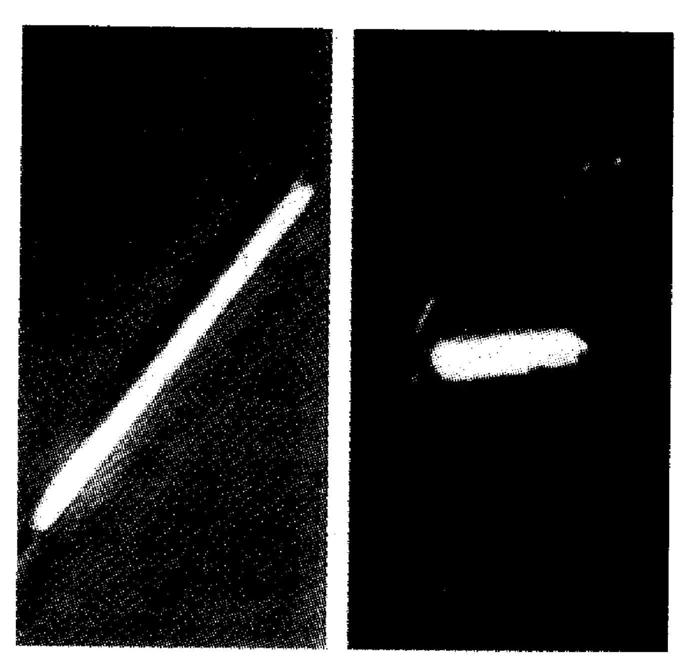
- Травма.
- Геморрагический диатез.
- Опухоли.

- Пигментный виллезонодулярный синовит.
- Гемангиомы.
- Цинга.
- Ятрогенные (после процедур).
- Артериовенозная фистула.
- Выраженный воспалительный процесс.
- Сустав Шарко.

14. Сравните результаты поляризационной микроскопии синовиальной жидкости при подагре и псевдоподагре.

	ПОДАГРА	ПСЕВДОПОДАГРА
Кристаллы	Ураты	Пирофосфатадигидрат кальция
Форма	Игольчатая	Ромбовидная или прямоугольная
Двойное лучепреломление	Отрицательное	Положительное
Цвет кристаллов параллельно оси красного компенсатора	Желтый	Голубой

Для определенного вида кристалла по его цвету можно использовать аббревиатуру **ABC** (**A**lignment; **B**lue; **C**alcium – расположение; голубой; кальций). Если кристалл, расположенный вдоль оси красного компенсатора, голубого цвета, это — пирофосфатадигидрат кальция. Ураты — желтого цвета, если расположены параллельно компенсатору.



Слева — кристалл урата игольчатой формы, характерный для подагры. *Справа* — кристалл пирофосфатдигидрата кальция ромбовидной формы, характерный для псевдоподагры

15. Как при микроскопии капли синовиальной жидкости можно определить содержание в ней лейкоцитов?

При поляризационной микроскопии можно легко определить приблизительное содержание лейкоцитов в синовиальной жидкости. При обнаружении двух или менее лейкоцитов в поле зрения (при высокой разрешающей способности — ×40, и использовании сухого объектива) с уверенностью можно говорить о невоспалительном характере жидкости ($< 2000/мм^3$). Если число лейкоцитов в поле зрения превышает 2, то воспалительный характер синовиальной жидкости представляется вероятным; в этом случае необходим стандартный подсчет числа лейкоцитов.

Избранная литература

Clayburne G., Daniel D. G., Schumacher H. R. Estimated synovial fluid leukocyte numbers on wet drop preparations as a potential substitute for actual leukocyte counts. J. Rheumatol., 19: 60, 1992.

Cohen M. G., Emmerson B. T. Crystal arthropathies: Gout. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994.

Doherty M. Crystal arthropathies: Calcium pyrophosphate dihydrate. In: Klippel J. H., Dieppe R. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994.

Doherty M., Hazelman B. L., Hutton C. W., Maddison P. J., Perry J. D. (eds). Rheumatology Examination and Injection Techniques. Philadelphia, W. B. Saunders, 1992.

Hasselbacher P. Arthrocentesis, synovial fluid analysis, and synovial biopsy. In: Schumacher H. R., Klippel J. H., Koopman W. J. (eds). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993.

Kerolus G., Clayburne G., Schumaher H. R. Is it mandatory to examine synovial fluids promptly after arthrocentesis? Arthritis Rheum., 32: 271, 1989.

Schumacher H. R. Synovial fluid analysis and synovial biopsy. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 10th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Shmerling R. H. et al. Synovial fluid tests: What should be ordered? JAMA, 264: 1009, 1990.

ГЛАВА 11. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Kevin M. Rak, M.D.

1. Какие рентгенологические методы исследования используют в артрологии?

Стандартные **рентгенограммы** — основа рентгенологической диагностики артритов. Обычно на них выявляются костные эрозии, что позволяет описать их характер и распределение, патологию хряща, несоответствие суставных поверхностей, отек и кальциноз мягких тканей. Традиционная рентгенография — наиболее дешевый из имеющихся методов, позволяет легко охарактеризовать степень и прогрессирование заболевания.

С помощью **компьютерной томографии** (КТ) получают изображения поперечного сечения с отличной разрешающей способностью. КТ помогает диагностировать артрит сложных суставов (крестцово-подвздошного, подтаранного, грудино-ключичного), опухоли костей (остеоидную остеому), а также травмы, особенно позвоночника и таза, так как это исследование выявляет переломы лучше, чем традиционная рентгенография.

Артрография как метод диагностики внутрисуставной патологии была отчасти заменена магнитно-резонансным исследованием (МРИ). Артрограммы коленного

сустава выполняются редко, за исключением случаев предшествовавшей менискэктомии. Данный метод все еще используется при обследовании других суставов, таких как плечевой, лучезапястный, голеностопный и тазобедренный, особенно если результаты МРИ не позволяют сделать определенного вывода. Аспирационная артрография безусловно показана в случаях болей в области протезов коленного или тазобедренного суставов для проведения дифференциальной диагностики между инфекцией и асептической деструкцией.

Магнитно-резонансное исследование не связано с радиационной нагрузкой, неинвазивно и обеспечивает изображение в любой плоскости или по любой оси. Оно обладает значительной чувствительностью, но, к сожалению, зачастую низкой специфичностью. Высокая разрешающая способность МРИ сделала его методом выбора при диагностике внутрисуставной патологии коленного сустава, разрывов мышц ротаторной группы, асептического некроза, грыж межпозвоночных дисков и спинального стеноза. При остеомиелите МРИ дополняет сцинтиграфию костей, при этом его высокая пространственная разрешающая способность позволяет более полно оценить распространенность инфекции или отека костного мозга. МРИ с контрастированием также успешно используется для определения степени пролиферации синовиальной ткани, сопутствующей артриту.

Ультразвуковое исследование мышц и скелета играет ограниченную роль. Оно применяется для изучения поверхностных мягкотканых структур. Результат во многом зависит от опытности врача. В умелых руках метод позволяет выявить и описать выпот в суставе, а также патологию сухожилий, связок и мышц.

2. Какова роль сцинтиграфии в визуализации патологии костно-мышечной системы?

При стандартной сцинтиграфии костей используют дифосфонаты, меченные ^{99m}Tc, адсорбция которых на поверхности кости пропорциональна местной активности остеобластов и степени васкуляризации скелета. Следовательно, сцинтиграфия костей — чувствительный, но неспецифичный метод выявления костной патологии, так как в основе повышенного захвата изотопа может лежать и опухоль, и травма, и инфекционный процесс, и другая патология. Сцинтиграфия костей рассматривается как скрининговое исследование выбора при костных метастазах, поскольку она позволяет получить изображение всего скелета. Сцинтиграфия костей обычно выявляет костные метастазы и остеомиелит на ранней стадии, когда на стандартных рентгенограммах изменений еще нет. Диагностика опухоли или инфекционного процесса по рентгенограммам возможна только при декальцификации 50 % костной массы, в то время как этот показатель составляет всего 1 % при сцинтиграфии костей. Сцинтиграфия костей также позволяет диагностировать нагрузочные переломы раньше, чем это возможно по стандартным рентгенограммам, и выявлять асептический некроз и инфаркты кости тогда, когда это не удается с помощью МРИ.

При артритах определяется накопление радиоизотопа в участках костей, прилегающих к пораженному суставу. Повышенный захват может быть следствием синовита при увеличенной васкуляризации. Околосуставное накопление изотопа также происходит в результате непосредственного вовлечения в процесс костной ткани. Хотя диагностика отдельных форм артрита, как правило, невозможна, за исключением случаев характерного распределения изотопа, сцинтиграфия костей с успехом используется для установления наличия и определения распространенности патологического процесса. Данное исследование показано при подозрении на болезнь Педжета и поражение костей при нарушениях метаболизма.

3. Какова относительная себестоимость рентгенологических исследований, используемых для диагностики заболеваний отдельных суставов (например, плечевого)?

Стандартная рентгенограмма	$100	Сцинтиграфия костей	470
Ультразвуковое исследование	190	КТ	590
Артрография	320	МРИ	800

4. Каков алгоритм трактовки результатов рентгенологического исследования при артритах?

При изучении рентгенограмм скелета используется алгоритм **ABCDES**:

A — **A**lignment (взаиморасположение). Для ревматоидного артрита (РА) и системной красной волчанки характерны деформации в виде ульнарной девиации в пястно-фаланговых суставах.

— **A**nkylosis (анкилоз). Серонегативные спондилоартропатии часто приводят к анкилозу.

B — **B**one mineralization (минерализация костей). Околосуставной остеопороз характерен для РА и инфекций и редко наблюдается при микрокристаллических артритах, серонегативных спондилоартропатиях и дегенеративных изменениях в суставах.

— **B**one formation (костные разрастания). Реактивные костные разрастания (периостит) — характерный признак серонегативных спондилоартропатий. Остеофиты встречаются при дегенеративных изменениях в суставах, отложении кристаллов пирофосфатадигидрата кальция, а также в конечной стадии любого артрита.

C — **C**alcifications (кальциноз). Кальциноз мягких тканей наблюдается при тофусной подагре, СКВ и склеродермии. Кальциноз хряща типичен для артрита, вызванного отложением кристаллов пирофосфатдигидрата кальция.

— **C**artilage space (суставная щель). Симметричное и распространенное сужение суставной щели характерно для воспалительного процесса. Несимметричное и нераспространенное сужение суставной щели в зонах максимальной нагрузки в суставах, выполняющих опорную функцию, представляет собой классический признак остеоартроза.

D — **D**istribution of joints (распространенность поражений). Например, при РА обычно имеет место симметричное поражение суставов, в то время как при серонегативных спондилоартропатиях процесс носит несимметричный характер. Кроме того, типичная локализация поражений помогает в дифференциальной диагностике артритов.

— **D**eformities (деформации). Деформация кистей в виде "лебединой шеи" или "бутоньерки" типична для РА.

E — **E**rosions (эрозии). Кроме самого факта их наличия, характер эрозий также может нести диагностическую информацию (нависающие края и полоска склероза при подагре).

S — **S**oft tissue and nails (мягкие ткани и ногти). Необходимо оценивать характер отека мягких тканей, искать признаки гипертрофии ногтей при псориазе и склеродактилии при склеродермии.

— **S**peed of development of changes (динамика изменений). Для инфекционного артрита характерно быстрое разрушение пораженного сустава.

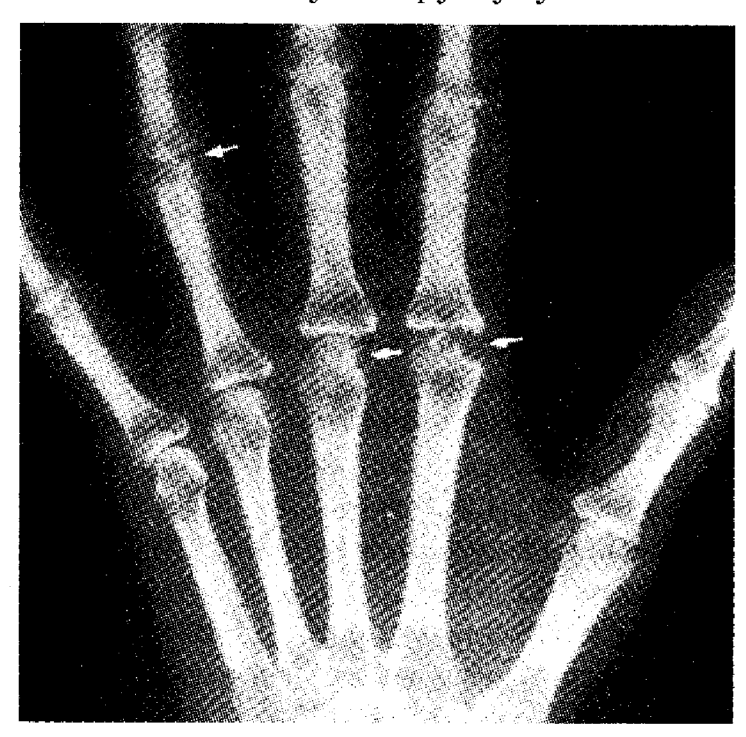
Рекомендация. Рентгенологическое исследование у пациентов с артритом всегда должно включать выполнение снимков опорных суставов нижних конечностей (та-

зобедренного, коленного, голеностопного), позволяющих выявить сужение суставной щели.

5. Перечислите рентгенологические признаки воспалительного процесса в суставе.

1. Отек мягких тканей.
2. Околосуставной остеопороз.
3. Распространенная деструкция хряща (диффузное сужение суставной щели).
4. Костные эрозии в "оголенных" зонах.

Воспаление синовиальной оболочки вызывает отек мягких тканей. Гиперемия, также сопровождающая воспалительный процесс, и высвобождение медиаторов воспаления (таких как простагландин E_2) являются причинами околосуставного (юкстаартикулярного) остеопороза. Хронический воспалительный процесс может приводить к более диффузному остеопорозу вследствие ограничения движений в суставе из-за болей, а также наличия других факторов. Если воспаление сопровождается гипертрофией синовиальной оболочки и формированием паннуса, последний вызывает эрозирование костной ткани. Сначала эрозии возникают в краевых "оголенных зонах", где отсутствие защитного хряща допускает непосредственный контакт синовиальной ткани с костью (см. рисунок). Впоследствии паннус распространяется по поверхности хряща и эрозирует костные структуры, лежащие под хрящом. Деструкция хряща наступает в результате действия ферментов воспаленной синовиальной оболочки и/или нарушения нормального питания хрящевой ткани. Деструкция хряща носит генерализованный характер, поэтому ее рентгенологические признаки включают распространенное или симметричное диффузное сужение суставной щели, наиболее заметное в испытывающих повышенную нагрузку суставах нижних конечностей.

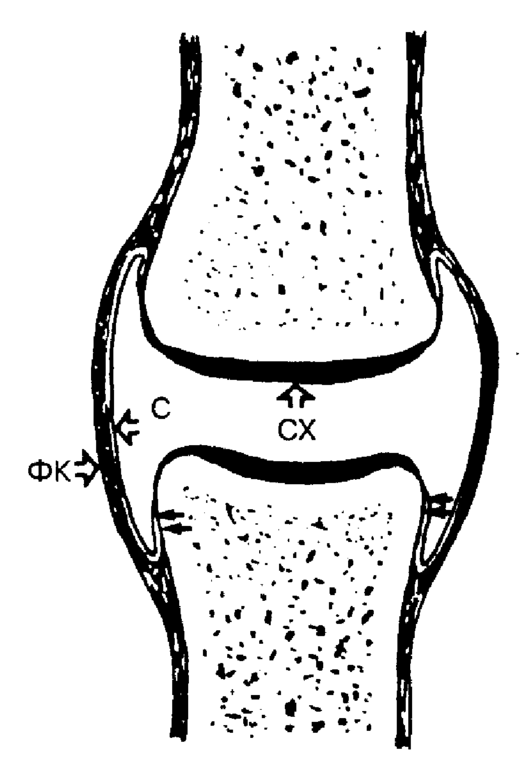


Рентгенограмма кисти с признаками околосуставного остеопороза и костными эрозиями (*стрелки*), свидетельствующими о воспалительном процессе в суставе. Больной страдает ревматоидным артритом

6. Что такое "оголенная зона"? Почему первые эрозии образуются именно в ней?

В суставах, содержащих синовиальную оболочку, гиалиновый суставной хрящ покрывает концы обеих костей. Суставная капсула, окружающая полость сустава, со-

стоит из наружной фиброзной капсулы и тонкой внутренней синовиальной мембраны. Синовиальная мембрана обычно не распространяется на хрящевую поверхность, а выстилает несоприкасающиеся суставные элементы и расположенные внутри сустава участки кости, не покрытые хрящом. Эти незащищенные костные зоны располагаются на периферии сустава и называются "оголенными зонами" (см. рисунок).



Схематичное изображение сустава, содержащего синовиальную оболочку. Маленькими черными *стрелками* обозначены "оголенные зоны", в которых кость находится в непосредственном контакте с синовиальной тканью без защитной прослойки хряща. СХ — суставной хрящ, С — синовиальная оболочка, ФК — фиброзная капсула

В этих зонах кость не покрыта защитным слоем хряща. Следовательно, воспалительный синовиальный паннус, образующийся при характерном для ревматоидного артрита воспалительном процессе в суставах, вступает в прямой контакт с костью, что приводит к образованию эрозий. Именно в этих "оголенных зонах" следует искать первые признаки эрозирования. По мере прогрессирования заболевания паннус пролиферирует и покрывает суставные поверхности, вызывая деструкцию хряща (сужение суставной щели) и более распространенные костные эрозии.

7. Перечислите категории ревматических заболеваний, характеризующихся наличием рентгенологических признаков воспалительного процесса в суставах.

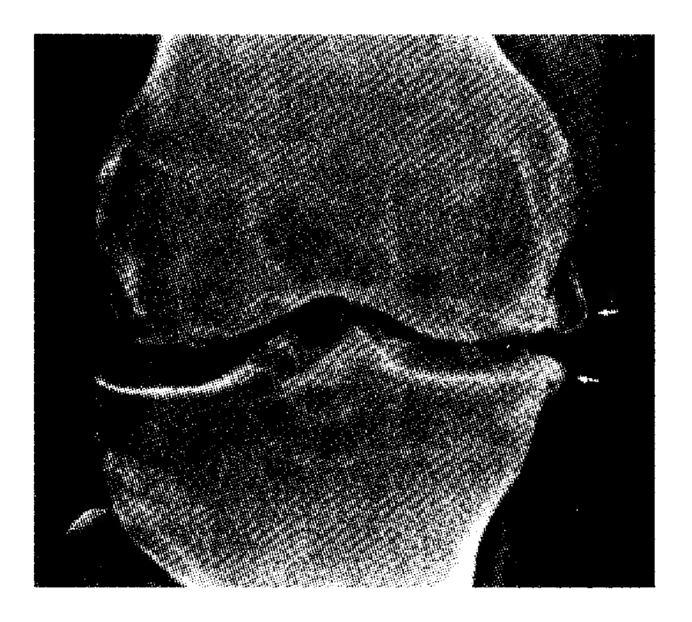
- Ревматоидный артрит (взрослых и ювенильный).
- Заболевания соединительной ткани (СКВ).
- Серонегативные спондилоартропатии.
- Инфекционный артрит.

8. Назовите рентгенологические признаки невоспалительного дегенеративного процесса в суставе.

1. Склероз (остеофиты).
2. Неравномерная деструкция хряща (локальное сужение суставной щели на участках максимальной нагрузки в опорных суставах нижних конечностей).
3. Кисты.

Множество факторов способствует развитию дегенеративных артрозов, однако их основным проявлением и конечным результатом всегда является дегенерация хряща. По мере дегенерации хряща суставная щель сужается. Однако в отличие от равномерного диффузного сужения, наблюдающегося при воспалительном процессе в суставе, для невоспалительного дегенеративного процесса характерно неравномерное локальное сужение суставной щели, наиболее выраженное на участках сустава, испытывающих максимальную нагрузку (верхнелатеральная область тазобедренного сустава, медиальный отдел коленного сустава — см. рисунок).

По мере деструкции хряща субхондральная костная ткань уплотняется и склерозируется из-за сдавления трабекул и реактивного образования кости. Потеря хряща приводит к тому, что синовиальная жидкость под давлением внедряется в оголенную кость, формируя субхондральные кисты, или геоды, со склерозированными краями. В процессе репарации остатки хряща подвергаются эндохондральному окостенению с формированием остеофитов. Как правило, раньше всего остеофиты образуются по периферии сустава, т. е. в областях, испытывающих минимальную нагрузку (медиальные и латеральные участки дистального конца бедренной и проксимального конца большеберцовой кости в коленном суставе). Предполагаемый "смысл" формирования остеофитов заключается в попытке организма ограничить движения в суставе, пораженном дегенеративным процессом, и распределить нагрузочные силы вдоль большей поверхности.



Рентгенограмма коленного сустава, на которой выявляются остеофиты (*стрелки*) и медиальное сужение суставной щели, типична для дегенеративного артроза

9. Перечислите категории ревматических заболеваний, для которых характерны рентгенологические признаки невоспалительного артроза.

- Дегенеративное поражение суставов (первичный остеоартроз и состояния, приводящие к вторичному остеоартрозу, такие как травматический артрит, врожденная патология костей и др.).
- Метаболические и эндокринные заболевания (болезнь отложения кристаллов пирофосфата кальция, охроноз, акромегалия).
- Прочие (гемофилия, асептический некроз).

10. Сравните типичную локализацию суставных поражений при первичном (идиопатическом) остеоартрозе и вторичном невоспалительном дегенеративном артрозе?

Первичный (идиопатический) остеоартроз характеризуется невоспалительными дегенеративными изменениями в следующих суставах:

- кисть:
  - дистальные межфаланговые суставы;
  - проксимальные межфаланговые суставы;
  - запястно-пястный сустав большого пальца;
- акромиально-ключичный сустав;
- шейный, грудной и пояснично-крестцовый отделы позвоночника;
- тазобедренный сустав;
- коленный сустав;
- стопа:
  - первый плюснефаланговый сустав (ПлФ).

Вторичный дегенеративный артроз может проявляться невоспалительными дегенеративными изменениями в любом суставе, а не только в тех, поражение которых характерно для первичного артроза. Следовательно, дегенеративные изменения в любом из нижеперечисленных суставов указывают на наличие заболевания, связанного с развитием вторичного остеоартроза:

- кисть:
  - пястно-фаланговые суставы (см. рисунок);
- лучезапястный сустав (см. рисунок);
- локтевой сустав;
- плечевой сустав;
- голеностопный сустав;
- суставы стопы, за исключением первого ПлФ сустава.

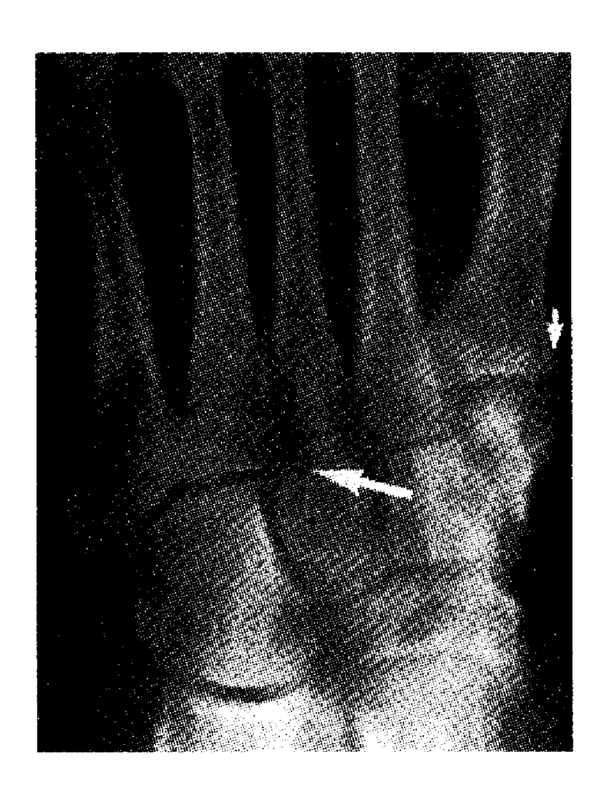


Рентгенограмма кисти, показывающая дегенеративные изменения в пястно-фаланговых и лучезапястном суставах. Больной страдает гемохроматозом

Если дегенеративный процесс охватывает только один сустав, вероятна травматическая природа заболевания. Если же в процесс вовлечено много суставов, следует думать о наличии метаболического или эндокринного заболевания, способного вызвать дегенерацию хряща в нескольких суставах. На фоне конечной стадии артрита, вызвавшего разрушение хряща, также не исключено появление дегенеративных изменений, накладывающихся на рентгенологические признаки, характерные для воспалительного процесса.

11. Назовите рентгенологические признаки хронического артрита при подагре.

- Эрозии с каймой склероза и нависающими краями (см. рисунок). Эти изменения вызываются тофусными отложениями в синовиальной оболочке, медленно распространяющимися внутрь кости. Реакция костной ткани заключается в образовании каймы склероза вокруг эрозий.
- Относительная сохранность размеров суставной щели вплоть до поздних стадий заболевания.
- Небольшая выраженность околосуставного остеопороза по сравнению со степенью эрозирования.
- Узелки в мягких тканях (тофусы). Тофусы, в отличие от ревматоидных узелков, подвергаются кальцинозу.



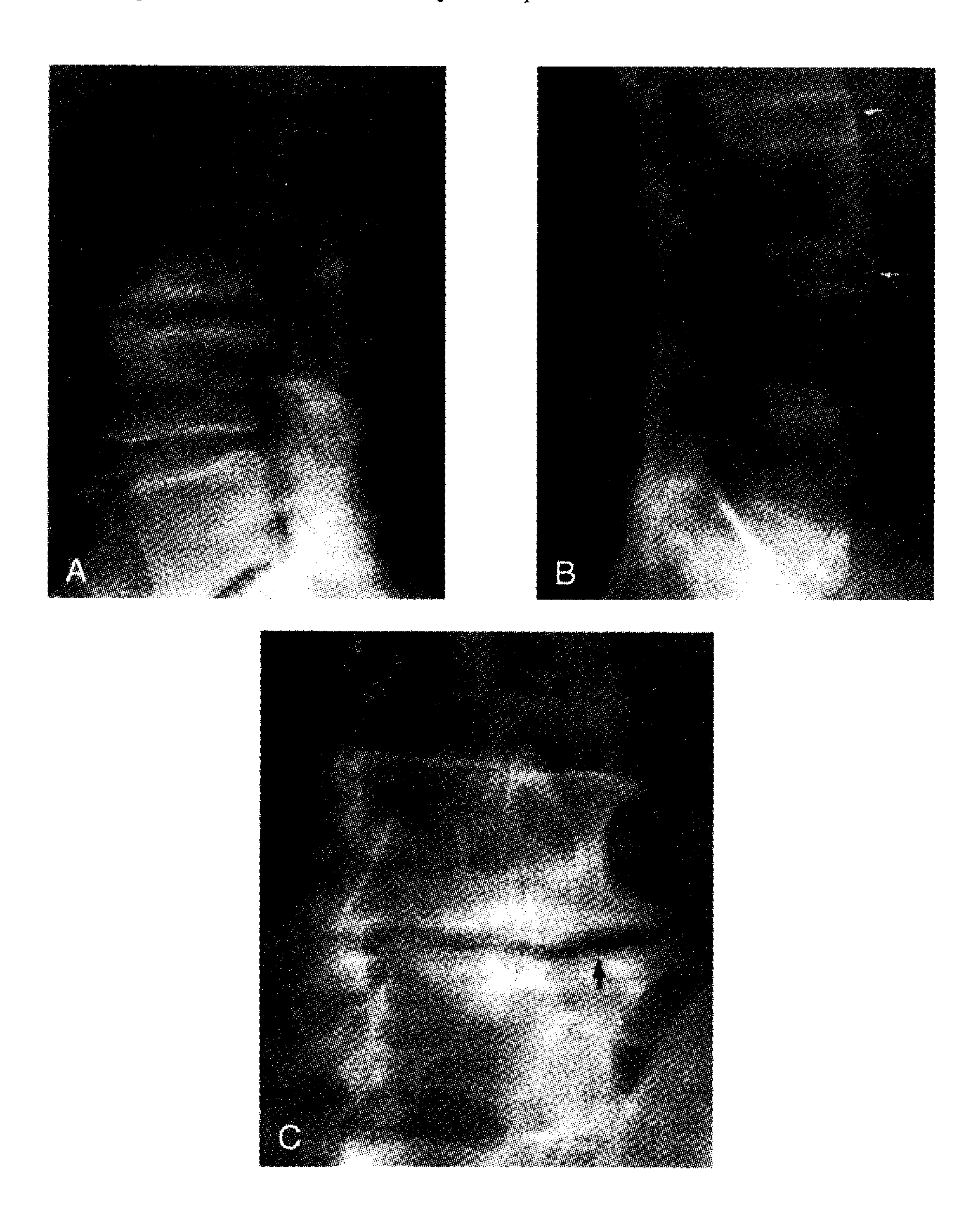
Рентгенограмма стопы, выявляющая характерные для подагры эрозии (*стрелки*). Одна эрозия имеет типичный нависающий край (*маленькая стрелка*)

12. При каких заболеваниях рентгенологические признаки могут напоминать таковые при хроническом подагрическом артрите?

Инфекция *Mycobacterium tuberculosis* и некоторые грибковые инфекции
Пигментный виллезонодулярный синовит
Амилоидоз
Мультицентричный ретикулогистиоцитоз
Синовиальный остеохондроматоз

13. Сравните рентгенологические признаки воспалительного и дегенеративного процессов в суставах позвоночника.

Воспалительные изменения в суставах позвоночника обычно связаны с инфекцией или серонегативной спондилоартропатией. Гематогенное распространение инфекции обычно приводит к **остеомиелиту**, который начинается в области замыкатель-



А. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника в боковой проекции выявляет остеомиелит на уровне L_{III}–L_{IV} с эрозивными (деструктивными) изменениями смежных кортикальных замыкательных пластинок. **В.** Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника в боковой проекции выявляет анкилозирующий спондилит с квадратизацией передних краев позвонков и формированием синдесмофитов (*стрелки*). **С.** Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника в косой проекции выявляет дегенеративные изменения в дисках, симптом "вакуума" (*стрелка*) и остеофиты

4 Зак. 3514

ных пластинок, а затем переходит на межпозвоночный диск. Характерными рентгенологическими признаками остеомиелита являются уменьшение высоты дисков с размытыми контурами кортикальных замыкательных пластинок и деструкция прилегающих позвонков (см. рисунок). Хотя такая картина считается типичной для инфекционного процесса, *в редких случаях* сходные изменения встречаются при других воспалительных артропатиях, таких как РА, серонегативные спондилоартропатии и отложение пирофосфата кальция.

Анкилозирующий спондилит (АС) сопровождается изменением формы — квадратизацией — переднего края тел позвонков с остеосклерозом передних углов, формированием синдесмофитов (оссификацией фиброзного кольца), дисковертебральными эрозиями, слиянием тел позвонков и анкилозированием суставов позвоночника (см. рисунок). Изменения позвоночника, аналогичные таковым при АС, могут наблюдаться при псориазе и синдроме Рейтера. Однако для последних более характерны паравертебральная оссификация и наличие больших некраевых синдесмофитов в грудопоясничном отделе. Рентгенологические признаки сакроилеита также выявляются у больных со спондилоартропатиями, характеризующимися воспалительным процессом в позвоночнике (главы 38–41).

Дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника проявляются сужением суставной щели и появлением симптома "вакуума", формированием остеофитов и остеосклерозом при отсутствии сакроилеита (см. рисунок). Дегенеративный процесс может затрагивать хрящевые сочленения позвоночного столба (дисковертебральное соединение); истинные суставы, содержащие синовиальную оболочку, такие как дугоотростчатые (апофизальные); связки (энтезопатия). Дегидратация дисков приводит к трещинам в хряще с последующим снижением высоты дисков и появлением симптома "вакуума" (газ внутри диска) и, в конце концов, к остеосклерозу (межпозвоночному остеохондрозу). Образование остеофитов (деформирующий спондилез) рассматривается как следствие разрушения фиброзного кольца межпозвоночного диска. Также происходит дегенерация элементов связочного аппарата: гипертрофия желтой связки может усугублять спинальный стеноз, а оссификация передней продольной связки служит характерным признаком диффузного идиопатического гиперостоза скелета (ДИГС) (глава 55).

Рентгенологические признаки воспалительного и дегенеративного процессов в позвоночнике

	ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ		ДЕГЕНЕРАТИВНЫЙ
	ИНФЕКЦИЯ	СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯ	
Крестцово-подвздошные суставы	Норма	Эрозии	Норма
Тела позвонков	Неровные, эрозированные замыкательные пластинки	Квадратизация ± эрозии	Склероз
Высота дисков	Уменьшена	Возможна деструкция или выпуклая форма	Уменьшена, симптом "вакуума"
	В одном месте	Во многих места	
Синдесмофиты	—	+	—
Остеофиты	—	—	+
Остеопороз	+	+	—
Уплотнение мягких тканей	+	—	—

14. Каковы различия между остеофитом и синдесмофитом?

ПРИЗНАК	ОСТЕОФИТ	СИНДЕСМОФИТ
Заболевание	Остеоартроз	Спондилоартропатии[1]
Локализация в позвоночнике	Нижнешейный отдел Поясничный отдел	Нижнегрудной отдел Верхнепоясничный отдел Шейный отдел
Расположение по отношению к позвонкам	Горизонтальное	Вертикальное
Патогенез	Эндохондральное окостенение "Костные шпоры"	Кальциноз наружных отделов фиброзного кольца Образование "костных мостиков" между позвонками
Осложнения	Радикулопатия Вертебробазилярная ишемия	Анкилоз Позвоночник в виде "бамбуковой палки" Переломы

[1] Включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, синдром Рейтера, артрит при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите.

15. Какие категории ревматических заболеваний характеризуются уникальными рентгенологическими признаками, не позволяющими отнести их к группе воспалительных, дегенеративных или подагрических?

Коллагенозы (например, склеродермия, СКВ)

Эндокринные артропатии (например гиперпаратиреоз, акромегалия, гипертиреоз)

Разные (серповидно-клеточная анемия, гемофилия, болезнь Педжета, асептический некроз, сустав Шарко, саркоидоз, гипертрофическая остеоартропатия)

Опухоли (например, синовиальный остеохондроматоз)

16. Перечислите наиболее распространенные заболевания, при которых встречаются рентгенологические изменения суставов кистей, описанные ниже.

Распространенный артрит множественных ДМФ-суставов

Первичный остеоартроз

Псориатический артрит

Мультицентричный ретикулогистиоцитоз (МРГ)

Артрит ЗПП-сустава большого пальца

Первичный остеоартроз

Артрит второго и третьего ПлФ-суставов

Гемохроматоз и акромегалия (при дегенеративных изменениях с формированием крючкообразных остеофитов)

Ревматоидный артрит или псориатический артрит (при эрозивных изменениях)

Мутилирующий артрит суставов кистей (стоп)

Псориатический артрит

Ревматоидный артрит

Хронический подагрический артрит

Другие, менее распространенные заболевания (МРГ)

17. Составьте алгоритм дифференциальной диагностики поражения периферических суставов по данным рентгенографии.



ДБСТ — диффузные болезни соединительной ткани; ДПС — дегенеративное поражение суставов; МРГ — мультицентричный ретикулогистиоцитоз; ПВНС — пигментный виллезонодулярный синовит; РА — ревматоидный артрит; ТБ — туберкулез

18. Перечислите наиболее распространенные заболевания, при которых встречаются рентгенологические изменения суставов верхних конечностей и плечевого сустава, описанные ниже.

Артрит лучелоктевого сустава

Ревматоидный артрит

Ювенильный ревматоидный артрит

Отложение кристаллов пирофосфата кальция

Деформации в виде "лебединой шеи" и/или ульнарной девиации

Ревматоидный артрит (при эрозировании и необратимых деформациях)

СКВ (при отсутствии эрозирования и обратимых деформациях)

Узелки в мягких тканях в области локтевого сустава

Ревматоидный артрит

Тофусная подагра (особенно, если содержимым оказываются отложения кальция)

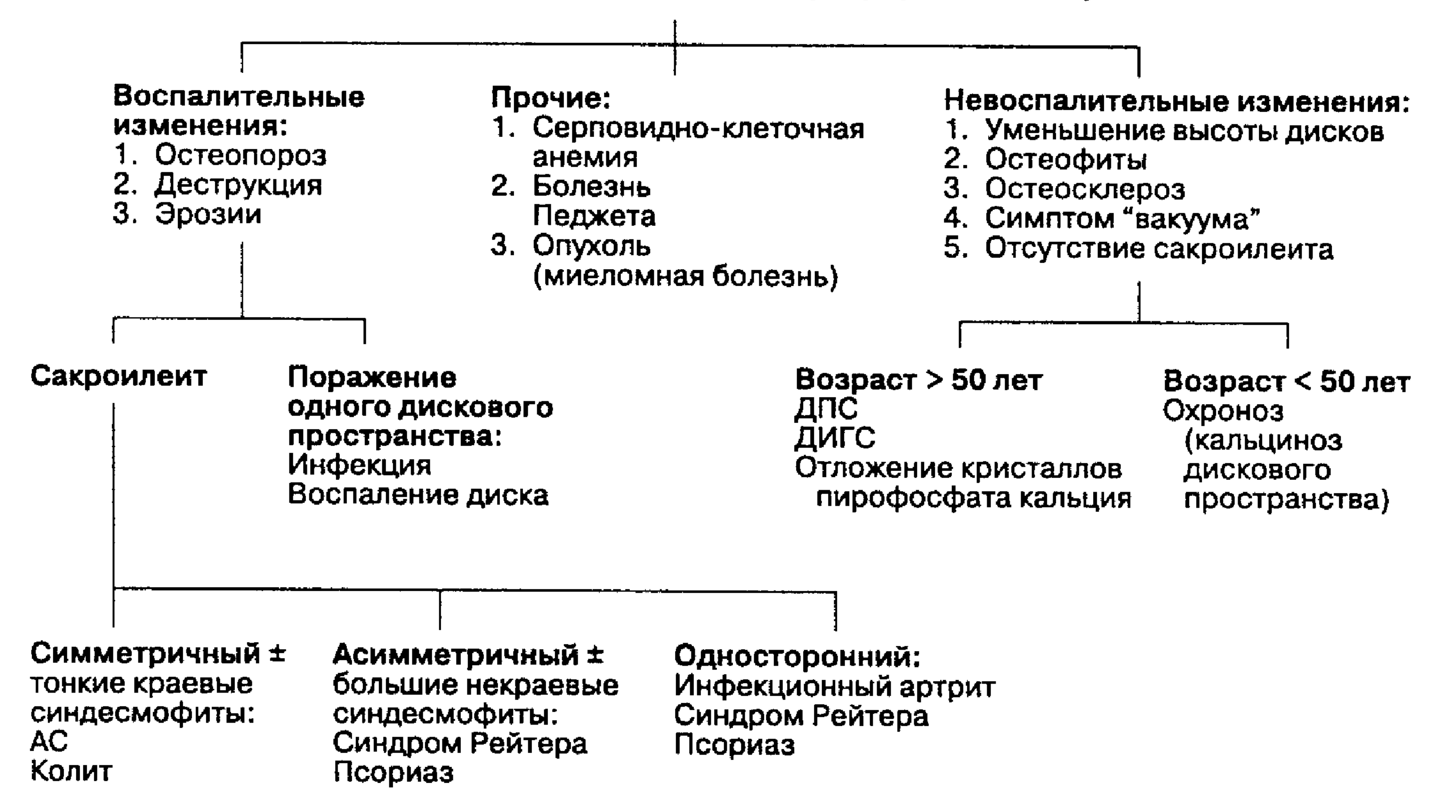
Отложения кальция при склеродермии

Изменения дистального конца ключицы по типу "заточенного карандаша"

Ревматоидный артрит

Гиперпаратиреоз

19. Составьте алгоритм дифференциальной диагностики поражения суставов позвоночника по данным рентгенографии.



АС — анкилозирующий спондилит; ДИГС — диффузный идиопатический гиперостоз скелета

20. Перечислите наиболее распространенные заболевания, при которых встречаются рентгенологические изменения суставов стоп, описанные ниже.

Деструктивный артрит межфалангового сустава большого пальца стопы

Синдром Рейтера
Псориатический артрит
Подагра и ревматоидный артрит (реже)

Деструктивный артрит плюснефалангового сустава большого пальца стопы

Ревматоидный артрит
Хронический подагрический артрит
Синдром Рейтера и псориатический артрит (реже)
Первичный остеоартроз (при невоспалительных дегенеративных изменениях)

Эрозивный артрит плюснефалангового сустава

Синдром Рейтера или псориаз (при асимметричном распределении)
Ревматоидный артрит (при симметричном распределении)

Пяточные "шпоры"

Тракционные шпоры (невоспалительные)
Серонегативные спондилоартропатии (воспалительные "шпоры")

21. Перечислите поражения суставов позвоночника.

Симптом "вакуума" в диске

Дегенеративное поражение диска (наличие этого симптома практически исключает инфекционный процесс на уровне данного диска)

Кальциноз дисковых пространств на многих уровнях

Охроноз (у пациента моложе 30 лет)
Отложение кристаллов пирофосфата кальция и др.

Сакроилеит

Анкилозирующий спондилит (обычно симметричный сакроилеит)
Артрит при заболеваниях кишечника (обычно симметричный сакроилеит)
Синдром Рейтера (часто асимметричный сакроилеит)
Псориатический артрит (часто асимметричный сакроилеит)
Инфекция (односторонний сакроилеит)

Синдесмофиты

Анкилозирующий спондилит и артрит при заболеваниях кишечника (тонкие краевые двусторонние синдесмофиты)
Синдром Рейтера и псориатический артрит (большие некраевые асимметричные синдесмофиты)
(Не путать с ДИГС, для которого характерен кальциноз передней продольной связки — крестцово-подвздошные суставы не затронуты.)

22. При каких других заболеваниях возможны поражения суставов?

Хондрокальциноз

Идиопатическое отложение кристаллов пирофосфата кальция
Гиперпаратиреоз
Гемохроматоз
Прочие (редко)

Эрозии

Ревматоидный артрит или ювенильный ревматоидный артрит
Серонегативные спондилоартропатии
Хронический подагрический артрит
Инфекционный (септический) артрит
Прочие (СКВ редко, смешанное заболевание соединительной ткани, мультицентричный ретикулогистиоцитоз, пигментный виллезонодулярный синовит)

Изолированный дегенеративный артрит сустава надколенника

Отложение кристаллов пирофосфата кальция

23. Назовите характерные рентгенологические признаки различных типов артрита.

Ревматоидный артрит — симметричный эрозивный артрит с равномерным сужением суставной щели. Наиболее часто поражаются мелкие суставы кистей и стоп (пястно-фаланговые, лучезапястные, плюснефаланговые) и шейного отдела позвоночника. Узелки в мягких тканях, не подвергающиеся кальцинозу. Деформации в виде "лебединой шеи" и ульнарной девиации.

Ювенильный хронический артрит — характерен остеопороз, а сужение суставной щели и эрозии обычно не возникают вплоть до поздней стадии заболевания. К признакам, позволяющим отличить его от РА, относятся периостальная реакция и **костные анкилозы** (запястья, отростков дуг шейных позвонков). Всегда, когда кости запястья выглядят так, будто кто-то спаял их вместе, следует предполагать ювенильный ревматоидный артрит.

Анкилозирующий спондилит — двусторонний симметричный сакроилеит с анкилозом. **Двусторонние тонкие краевые** синдесмофиты позвоночного столба могут привести к срастанию позвонков (позвоночник в виде "бамбуковой палки"). Периферическая артропатия поражает проксимальные суставы конечностей (плечевые, тазобедренные).

Синдром Рейтера — возможен двусторонний или **односторонний асимметричный сакроилеит**. Из периферических суставов чаще поражаются таковые **нижних конечностей** (особенно межфаланговый сустав большого пальца) с эрозиями и периоститом с размытыми контурами. Энтезопатия с эрозиями и отложениями кальция в месте прикрепления пяточного сухожилия. Зачастую наблюдается асимметричное поражение суставов. Большие асимметричные некраевые (в виде "ручки кувшина") синдесмофиты.

Псориатический артрит — артропатия осевой части скелета, аналогичная синдрому Рейтера. Из периферических суставов чаще поражаются суставы на **верхних конечностях**; **анкилоз ДМФ- и ПМФ-суставов. Деформация в виде "карандаша в колпачке"**. Энтезопатия и периостит. **Эрозии нескольких суставов одного пальца** (ПФ-, ПМФ- и ДМФ-суставов одного пальца). Часто несимметричное поражение суставов. Акроостеолиз (остеолиз концевых фаланг). Синдесмофиты в виде "ручки кувшина".

Подагра — **эрозии с нависающими краями и каймой склероза.** Сохранность суставной щели. Тофусы в мягких тканях, возможно содержащие кальций.

Отложение кристаллов пирофосфатдигидрата кальция — остеоартрозные изменения в местах, **нетипичных для дегенеративного поражения суставов (ДПС)** (пястно-фаланговые, локтевые, лучезапястные, голеностопные, плечевые суставы). **Хондрокальциноз.** Равномерное сужение суставной щели, несмотря на то что состояние приводит к дегенеративным изменениям. **Изолированный дегенеративный процесс в суставе надколенника.**

Дегенеративное поражение суставов (первичный остеоартроз) — неравномерное сужение суставной щели, остеосклероз, **остеофиты**, кисты. Наиболее частая локализация: ДМФ-, ПМФ-суставы, ЗПП-сустав большого пальца, коленные, тазобедренные суставы и суставы позвоночника.

Невропатические изменения в суставе (сустав Шарко) — деструкция (destruction), дезорганизация (disorganization), изменение плотности (density) костной ткани (остеосклероз), некротические массы (debris), вывихи (dislocation) **(правило "пяти D")**.

Системная красная волчанка — **обратимые деформации и подвывихи в виде "лебединой шеи" и ульнарной девиации**, но отсутствие эрозий.

Склеродермия — сужение концевых фаланг с атрофией **(склеродактилия)** и кальцинозом мягких тканей. Акроостеолиз концевых фаланг.

Гемохроматоз — хондрокальциноз. **Дегенеративные изменения в пястно-фаланговых суставах** (особенно во втором и третьем) с формированием крючкообразных экзостозов. Появление кист в области лучезапястных суставов.

Охроноз — **кальциноз межпозвоночных дисков**, хондрокальциноз, остеоартроз множественных суставов (особенно позвоночника) в молодом возрасте.

Акромегалия — **увеличение суставных щелей и дисковых пространств.** Большие костные выросты у основания дистальных фаланг **(фаланги в виде карточных "пик")**.

Гиперпаратиреоз — **субпериостальная резорбция** на лучевой стороне средних фаланг. Кальциноз мягких тканей, хондрокальциноз, **изменения рентгенологического рисунка костей черепа по типу "соль с перцем"**, разрывы связок и сухожилий.

Асептический некроз — **симптом "полумесяца", симптом "ступеньки".** Наиболее часто поражаются плечевые и тазобедренные суставы.

24. Какова разница между T1- и T2-селективными изображениями при МРИ?

T1- и T2-селективностью обычно называют магнитно-резонансную последовательность спинового эхо. TR — это время повторения, или интервал между радиочастот-

ными импульсами, а TE — это время эхо, или интервал между испусканием и детекцией 90-градусного импульса. **T1-селективное изображение**, характеризующееся коротким TR (300–1000 мс) и коротким TE (10–30 мс), обладает высокой анатомической разрешающей способностью. В отличие от этого, **T2-селективное изображение**, характеризующееся длинным TR (1800–2500 мс) и длинным TE (40–90 мс), является чувствительным методом диагностики отека ткани. Проставленные в углу снимка значения TR и TE указывают на то, является ли данное МРИ-изображение T1- или T2-селективным.

К двум другим часто используемым последовательностям относятся градиент эхо и STIR (время восстановления короткого τ). Последовательности **градиента эхо** могут быть T1- или T2-селективными и позволяют быстро получить высококачественное изображение тонких срезов. **STIR**, успешно использующаяся как негативная по отношению к жировой ткани методика, является очень чувствительной в выявлении жидкости или отека. Данные методы облегчают диагностику заболеваний костного мозга и мягких тканей. Эти последовательности имеют стандартное применение при ряде патологических состояний, таких как разрывы мышц, остеомиелит, отек костного мозга и распространение опухоли.

25. Какова плотность различных тканей при T1- и T2-селективных МРИ?

СТРУКТУРА	T1-ПЛОТНОСТЬ	T2-ПЛОТНОСТЬ
Жир, жировой костный мозг	Высокая	Ниже
Гиалиновый хрящ	Промежуточная	Промежуточная
Мышцы	Промежуточная	Промежуточная
Жидкость, отечная ткань	Низкая	Высокая
Новообразования	Низкая	Высокая
Кортикальная кость	Очень низкая	Очень низкая
Сухожилия, связки	Очень низкая	Очень низкая

При МРИ высокая плотность показывается белым цветом, низкая — черным цветом.

26. В каких клинических ситуациях предпочтительна КТ, а в каких — МРИ?

При исследовании скелетно-мышечной патологии стандартная рентгенография должна выполняться до КТ и МРИ, и если стандартные рентгенограммы не позволяют охарактеризовать патологические изменения, то КТ и МРИ могут дать дополнительную информацию.

КТ превосходит МРИ при:

Острых травмах (переломы и вывихи)
Срастании костей предплюсны
Артрите грудиноключичного сустава
Эрозиях подвздошного сустава
Внутрисуставных, свободно перемещающихся костно-хрящевых тельцах

МРИ превосходит КТ при:

Заболеваниях или нестабильности шейного отдела позвоночника
Спинальном стенозе
Внутрисуставной патологии коленного сустава
Разрывах или тендините мышц ротаторов плеча
Асептическом некрозе
Остеомиелите
Опухолях мягких тканей
Пигментном виллезонодулярном синовите (ПВНС)

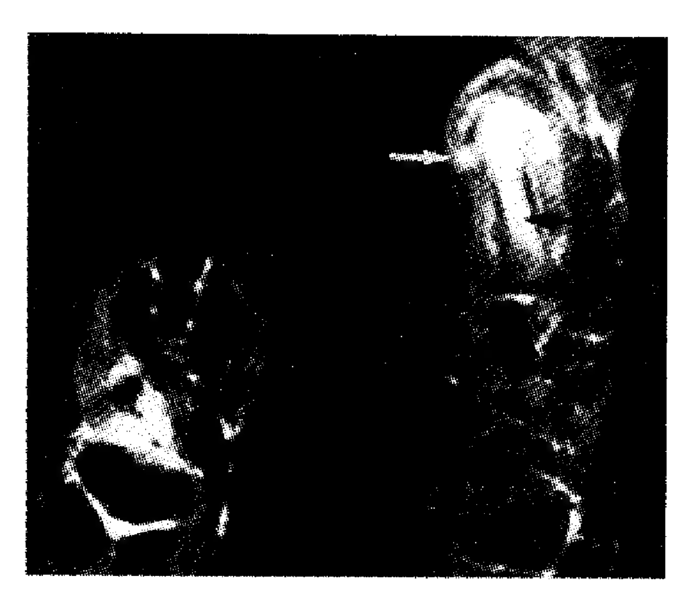
Воспалительном сакроилеите

Синовите и тендосиновите (в редких случаях)

Эффективность МРИ сравнима с КТ и сцинтиграфией при диагностике опухолей костей.

27. Назовите характерные рентгенологические признаки инфекции костей и суставов.

Начальным рентгенологическим изменением при остром остеомиелите является **отек мягких тканей** с размытостью тканевых границ. Гиперемия приводит к остеопорозу; но деструкции кости и периостит могут не выявляться вплоть до 7–14 сут от начала заболевания. При этом сцинтиграфия и МРИ обладают значительно большей чувствительностью в диагностике остеомиелита на ранних стадиях. МРИ позволяет определить распространенность процесса при остеомиелите, что особенно важно в случаях проведения в последующем ампутации (см. рисунок). Подострый остеомиелит, часто называемый абсцессом Броуди, обычно затрагивает метафизы трубчатых костей. Выявляется хорошо очерченное **просветление** (как правило, продолговатой формы), окруженное широкой каймой остеосклероза. Внутри просветления при хроническом остеомиелите могут определяться рентгеноконтрастные участки некротизированной костной ткани, так называемые **секвестры**.



STIR МРИ показывает усиление сигнала в области отека (*черная стрелка*), соответствующего остеомиелиту всей первой плюсневой кости. Участок усиленного сигнала в примыкающих мягких тканях представляет собой абсцесс (*белая стрелка*)

Избранная литература

Battafarano D. F., West S. G. et al. Comparison of bone scan, computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of sacroiliitis. Semin. Arthritis Rheum., 23: 161–176, 1993.

Bloem J. L., Sartoris D. J. (eds). MRI and CT of the Musculoskeletal System. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992.

Early P. J., Sodee D. B. Principles and Practice of Nuclear Medicine. St. Louis, Mosby, 1994.

Rafii M. (ed.). The Shoulder. Magn. Reson. Imag. Clin. North Am., 1(1): 1993.

Resnick D. Bone and Joint Imaging. Philadelphia, W. B. Saunders, 1989.

Schumacher H. R. (ed.). Primer on Rheumatic Disorders, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993.

Stark D. D., Bradley W. G. Magnetic Resonance Imaging. Chicago, Mosby–Yearbook, 1992.

Weissman B. N. (ed.). Imaging of rheumatic diseases. Rheum. Dis. Clin. North Am., 17(3): 1991.

Weissman B. N. (ed.). Syllabus: A Categorical Course in Musculoskeletal Radiology. Chicago, Radiological Society of North America, 1993.

ГЛАВА 12. БИОПСИЯ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ

Sterling West, M.D.

1. Каковы показания к биопсии синовиальной оболочки?

Основным показанием к биопсии синовиальной оболочки является хронический (> 6–8 нед) нетравматический воспалительный (содержание лейкоцитов в синовиальной жидкости > 2000/мм^3) процесс в одном-двух суставах, если диагноз не удается поставить на основании анамнеза, объективного обследования, лабораторных данных и исследования синовиальной жидкости с посевом (в том числе на грибы и микобактерии).

2. Какие заболевания могут быть диагностированы по результатам биопсии синовиальной оболочки?

- Хронические инфекции:
  - грибковый артрит;
  - микобактериальный артрит;
  - спирохетозный артрит (болезнь Лайма, сифилис);
  - болезнь Уиппла.
- Хронический саркоидоз.
- Болезни накопления (отложения)[1]:
  - амилоидоз;
  - охроноз;
  - гемохроматоз;
  - микрокристаллический артрит.
- Опухоли:
  - пигментный виллезонодулярный синовит;
  - синовиальный остеохондроматоз;
  - синовиально-клеточная саркома;
  - лейкоз (лимфома);
  - метастатическое поражение суставов.
- Прочие:
  - мультицентричный ретикулогистиоцитоз;
  - синовит, связанный с попаданием шипов растений и других инородных тел.

[1] При этих заболеваниях биопсия синовиальной оболочки обычно не проводится.

3. Способствует ли проведение биопсии синовиальной оболочки диагностике диффузных болезней соединительной ткани, таких как ревматоидный артрит?

Нет. Хотя результаты биопсии при ревматоидном артрите могут подтвердить диагноз, они не являются патогномоничными. Известно, что результаты биопсии синовиальной оболочки при спондилоартропатиях зачастую напоминают таковые при ревматоидном артрите.

4. Каковы методы получения синовиальной ткани?

МЕТОД	РАЗМЕР ОТВЕРСТИЯ
Закрытая биопсия с помощью иглы (игла Паркера–Пирсона или другая)	Игла 14-го калибра (1,6 мм)
Игольная артроскопия	1,8 мм
Артроскопия	4–5 мм
Открытая хирургическая биопсия	Несколько дюймов

5. Перечислите преимущества и недостатки различных методов биопсии синовиальной оболочки.

Сравнение методов биопсии синовиальной оболочки

	ПРЕИМУЩЕСТВА	НЕДОСТАТКИ
Биопсия с помощью иглы	Самая недорогостоящая Наименее травматичная Один кожный разрез	Небольшое количество биопсийного материала
Игольная артроскопическая биопсия	Минимальная инвазивность Непосредственная визуализация	Два кожных разреза Относительно дорогостоящая
Артроскопическая биопсия	Непосредственная визуализация Большое количество биопсийного материала	Дорогостоящая Инвазивная
Открытая хирургическая биопсия	Непосредственная визуализация Большое количество биопсийного материала Оптимальная при подозрении на опухоль или инородное тело Может выполняться на любом суставе	Дорогостоящая Наиболее инвазивная Самый длительный постоперационный период

6. В каких суставах возможно проведение закрытой биопсии с помощью иглы?

Обычно в больших суставах, преимущественно — в коленном.

7. Сколько фрагментов синовиальной оболочки должно быть получено при закрытой биопсии с помощью иглы для того, чтобы свести ошибку, связанную с забором материала, к минимуму?

От пяти до восьми фрагментов синовиальной оболочки сустава, подвергающегося биопсии.

8. Кто изобрел артроскопию?

1918 г. — японский врач Такаги (Takagi) выполнил первую артроскопию коленного сустава с помощью цистоскопа.

1930-е гг. — немецкий ревматолог Фаупель (Vaupel) предложил использовать артроскопию для наблюдения за течением артрита.

1957 г. — Д-р Ватанабе (Watanabe) выполнил первую частичную менискэктомию через артроскоп.

1969 г. — Д-р Матсуи (Matsui) выполнил первую артроскопическую синовэктомию.

Избранная литература

Arnold W. Arthroscopy in the diagnosis and therapy of arthritis. Hosp. Pract., 27: 43–53, 1992.

Gibson T., Fagg N., Highton J. et al. The diagnostic value of synovial biopsy in patients with arthritis of unknown cause. Br. J. Rheumatol., 24: 232–241, 1985.

Schumacher H. R. Needle biopsy of the synovial membrane: Experience with the Parker-Pearson technique. N. Engl. J. Med., 286: 416–419, 1972.

Schumacher H. R. Synovial fluid analysis and synovial biopsy. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Co., 1993, 570–576.

ГЛАВА 13. ЭЛЕКТРОМИОГРАФИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ СКОРОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ НЕРВНЫХ ИМПУЛЬСОВ

Douglas E. Hemler, M.D.

1. Что такое ЭМГ?

ЭМГ, или **электромиография,**— это особый тип исследования нейрогенных механизмов, контролирующих работу мышцы (моторной единицы); при этом исследовании регистрируется электрическая мышечная активность в покое и при сокращении. Кроме того, это общий термин, охватывающий целый спектр исследований, используемых в области медицины, называемой электродиагностикой.

2. Что такое моторная единица?

Это анатомическая единица функции для моторной части периферической нервной системы. Она включает **моторный нейрон**, тело которого находится в передних рогах спинного мозга, его **аксон, нервно-мышечное соединение** и **мышечные волокна**, иннервируемые периферическим нервом. Специалист по электродиагностике использует ЭМГ, определение скорости проведения нервных импульсов (СПНИ), повторную стимуляцию и другие электрофизиологические тесты для оценки состояния отдельных компонентов моторной единицы.

3. Что такое иннервационное соотношение?

Аксону каждого моторного нейрона соответствует различное число нервных окончаний и мышечных волокон. В зависимости от конкретных требований, предъявляемых к контролю мышечной деятельности, это соотношение может быть достаточно низким или крайне высоким. Иннервационное соотношение для мышц глазного яблока обычно составляет 1 : 3, что объясняется необходимостью точного контроля движений, обеспечивающих бинокулярное зрение. В противоположность этому ин-

нервационное соотношение икроножной мышцы может достигать 1 : 2000, так как большинство движений, связанных с подошвенным сгибанием стопы, являются относительно грубыми и требуют больше силы, чем точности.

4. Назовите другие электродиагностические методы.

- **Исследование скорости проведения нервного импульса**, или исследование проведения по нерву, определяет амплитуду и скорость распространения сигналов по периферическим нервам.
- **Исследование с повторной стимуляцией** используется для оценки состояния нервно-мышечного соединения (например, при миастении).
- **Метод соматосенсорных, вызванных потенциалов** определяет сохранность проведения по волокнам спинного и головного мозга.
- К другим, реже применяемым исследованиям относятся ЭМГ единичного нервного волокна, метод моторно-вызванных потенциалов и метод стимуляции корешков спинного мозга.

5. Каковы клинические показания к проведению ЭМГ, исследованию СПНИ?
ЭМГ используется в тех случаях, когда необходимо определить локализацию и тяжесть неврологических заболеваний и/или подтвердить наличие миопатических расстройств. СПНИ позволяет уточнить анатомическую локализацию патологического процесса в двигательном или чувствительном звеньях периферической нервной системы, а также оценить тяжесть патологии аксонов и выраженность демиелинизации.

6. Какие показатели регистрируются при обычной ЭМГ?
Мышца в состоянии расслабления: в норме **электрическая активность введения** состоит в кратковременном разряде одиночных мышечных волокон в ответ на введение ЭМГ-иглы. Если выраженность данного явления не чрезмерная, она не указывает на наличие патологии. **Спонтанной активности** вследствие непроизвольной разрядки отдельных моторных нейронов (фибрилляция, положительные острые зубцы) у мышцы в состоянии расслабления быть не должно.

Мышца в состоянии слабого сокращения: обследуемый слегка напрягает мышцу, что вызывает появление единичных **потенциалов действия моторной единицы** (ПДМЕ). В норме зубцы ПДМЕ имеют продолжительность 5–15 мс, 2–4 фазы (обычно 3) и амплитуду 0,5–3 мВ (в зависимости от конкретной мышцы).

Мышца в состоянии максимального сокращения: обследуемый максимально напрягает мышцу. В норме в процесс активации вовлекается значительное число моторных единиц, что приводит к наложению ПДМЕ друг на друга и исчезновению исходной изолинии. Это явление получило название нормальной, или "полной", **интерференции**.

7. Что такое инкрементный ответ?
Как чувствительные, так и двигательные компоненты нервной системы функционируют по принципу "все или ничего". Например, при активации тела нейрона, находящегося в передних рогах спинного мозга и входящего в состав одной моторной единицы, происходит деполяризация всей моторной единицы. Градиенты, или значения, сенсорного и моторного ответов оцениваются и контролируются ЦНС путем прогрессивного добавления инкрементных ответов. В частности, при активации одной моторной единицы изменение мышечного тонуса может быть минимальным. Если же в процесс вовлекаются другие моторные единицы, тонус мышцы возрастает до

видимого сокращения с прогрессирующим увеличением силы. Оценка количества задействованных моторных единиц является важным элементом обследования, требующим от специалиста по электромиографии как зрительных, так и слуховых навыков и тренировки.

8. Как по электромиограмме можно различить фасцикуляцию, фибрилляцию и положительные острые зубцы?

Фасцикуляция — это непроизвольная импульсация единичного моторного нейрона и активация всех иннервируемых им мышечных волокон. Она проявляется спонтанной электрической активностью расслабленной мышцы на электромиограмме и клинически — в виде кратковременных неритмичных подергиваний мышцы. Данный признак характерен для бокового амиотрофического склероза.

Фибрилляция — это непроизвольные сокращения отдельных моторных единиц. Сокращения мышцы целиком, и соответственно движения, при этом не происходит. Клинически фибрилляция может быть заметна под кожей и напоминает фасцикуляцию. Наличие фибрилляции свидетельствует о денервации. В ее основе лежит спонтанная активация мышечных волокон, на поверхности которых имеется увеличенное количество рецепторов к ацетилхолину как следствие денервации (закон Кэннона [Cannon]). При любом поступлении ацетилхолина извне происходит сокращение мышечных волокон, проявляющееся электрической активностью по типу спонтанной фибрилляции на электромиограмме расслабленной мышцы.

Положительные острые зубцы также наблюдаются при денервации в виде направленных вниз зубцов на электромиограмме расслабленной мышцы, в противоположность направленным вверх зубцам, характерным для фибрилляции.

9. Чем отличается нормальная электромиограмма от таковой денервированной мышцы?

ЭМГ	НОРМА	ДЕНЕРВИРОВАННАЯ МЫШЦА	РЕИННЕРВИРОВАННАЯ МЫШЦА
Расслабление			
Электрическая наведенная активность	Нормальная	Повышена	От нормальной до повышенной
Спонтанная активность	Отсутствует	Фибрилляции, положительные острые зубцы	Отсутствует
Слабое сокращение			
Потенциал действия моторной единицы	Нормальный	Нормальный, ограниченное число задействованных моторных единиц (МЕ)	Большой, полифазный, ограниченное число задействованных МЕ
Максимальное сокращение			
Характер интерференции	Полная	Снижена	Снижена

Следует помнить, что фибрилляция и положительные острые зубцы на электромиограмме расслабленной мышцы появляются лишь к 7–14-му дню от момента дегенерации аксона. Процесс полной реиннервации денервированной мышцы, характеризующейся большими, полифазными потенциалами действия моторной единицы, может продлиться 3–4 мес.

10. Чем отличается нормальная электромиограмма от таковой при патологии мышц?

ЭМГ может иметь нормальный вид у 30 % больных с миопатией невоспалительного характера. Миозит (например полимиозит) вызывает как невропатические, так и

миопатические изменения на ЭМГ. Появление на ЭМГ фибрилляций и положительных острых зубцов, характерных для денервации, обусловлено вовлечением в воспалительный процесс нервных окончаний в мышцах. Мышечные волокна также поражаются при воспалении, что приводит к появлению типичных для миопатического процесса низкоамплитудных ПДМЕ.

ЭМГ	НОРМА	МИОПАТИЯ	МИОЗИТ
Расслабление			
Электрическая активность введения	Нормальная	Нормальная	Повышенная
Спонтанная активность	Отсутствует	Отсутствует	Фибрилляции, положительные острые зубцы
Слабое сокращение			
ПДМЕ	Нормальный	Малые моторные единицы, ранняя активация	Малые моторные единицы, ранняя активация
Максимальное сокращение			
Характер интерференции	Полная	Полная, низкоамплитудная	Полная, низкоамплитудная

11. Выше или ниже амплитуда потенциала действия сенсорного нерва (ПДСН) амплитуды нормального ПДМЕ?

Величина ПДСН зависит от размера и доступности дистальных нервов. Он колеблется от 10 до 100 мкВ, что составляет около $^1/_{20}$ амплитуды нормального ПДМЕ.

12. Одинакова ли нормальная скорость проведения нервных импульсов (СПНИ) на разных участках нерва?

СПНИ различается в зависимости от нерва и участка нерва. В норме проведение по проксимальным отделам нерва быстрее, чем по дистальным. Этот эффект обусловлен более высокой температурой в туловище, приближающейся к температуре внутренних органов. Кроме того, нервные волокна расширяются в проксимальном отделе нерва. Отличия в СПНИ наиболее заметны на примере нормальных значений СПНИ для верхних и нижних конечностей, соответственно 45–75 м/с и 38–55 м/с.

13. Почему при электродиагностическом исследовании регистрируется температура?

СПНИ для чувствительных и двигательных нервов изменяется на 2,0–2,4 м/с при снижении температуры *на 1 °С*. Эти изменения могут оказаться значительными, особенно в холодных условиях. При пограничных результатах исследования уместным мог бы быть следующий вопрос лечащего врача: "Какова была температура больного во время исследования и согревалась ли конечность перед измерением СПНИ?". Недоучет последнего положения может привести к ложноположительным результатам и ошибочной диагностике туннельного синдрома запястного канала или генерализованной сенсорно-моторной невропатии.

14. Что такое Н-рефлекс и зубец F? Каково их клиническое значение?

Н-рефлекс является электрической основой ахиллова рефлекса и отражает целостность афферентно-эфферентной дуги сегмента S1. Нарушения Н-рефлекса возможны при невропатиях, S1-радикулопатиях и мононеврите седалищного нерва.

Зубец F — это отсроченный моторный потенциал, следующий за нормальным ПДМЕ, который представляет собой антидромный ответ на избыточную стимуля-

цию двигательного нерва. Зубец F регистрируется на любом периферическом двигательном нерве и дает исследователю информацию о состоянии проксимальных отделов нерва, так как возбуждение распространяется сначала проксимально, а затем возвращается вниз по нерву и вызывает сокращение мышцы.

15. Как исследуются чувствительный и двигательный компоненты периферической нервной системы?

Определение скорости проведения по чувствительным и двигательным нервам является основой оценки состояния периферических нервов. Амплитуда зубцов, момент их возникновения и достижения пика сравниваются со стандартизированными нормальными величинами и значениями, полученными на противоположной конечности. Зубцы образуются в результате суммации инкрементной деполяризации отдельных аксонов. Поздние явления (зубцы F и H-рефлекс) позволяют оценить состояние проксимальных, анатомически сложно достижимых отделов периферической нервной системы. Данные исследования также проводят для определения скорости проведения импульсов по длинным участкам нервного волокна. В частности, выявление зубцов F служит важным скрининговым исследованием в диагностике синдрома Гийена–Барре. К реже используемым методикам оценки периферических нервов относятся соматосенсорные вызванные потенциалы, дерматомные соматосенсорные вызванные потенциалы и выборочная стимуляция нервных корешков.

16. Какие заболевания поражают периферические нервы?

В функциональном отношении периферические нервы берут свое начало вблизи межпозвоночных отверстий, где соединяются чувствительные и двигательные волокна. Поражение периферических нервов на наиболее проксимальном уровне имеет форму **радикулопатии** (радикулита) и вызывается сдавлением нервных корешков грыжевым выпячиванием межпозвоночного диска или костными разрастаниями. **Поражение сплетений** в результате заболевания или травмы бывает на уровне верхней (плечевого сплетения) или нижней (поясничная или пояснично-крестцовая плексопатия) конечностей.

Заболевания периферических нервов могут быть врожденными или приобретенными. К врожденным нарушениям относятся наследственные сенсорные и моторные невропатии (например, болезнь Шарко–Мари–Тута типа I и II). Приобретенные состояния включают невропатические расстройства, такие как при диабете, а также вследствие интоксикации и метаболических нарушений.

Локальное ущемление нерва происходит, в частности, при туннельном синдроме запястного канала, невропатии локтевого нерва и туннельном синдроме тарзального канала. Для специалиста по электродиагностике важно хорошо собрать анамнез еще до проведения исследования.

17. Каковы три основных типа травматического повреждения нерва?

Существуют три степени повреждения нерва, первоначально описанные Седдоном (Seddon):

1. **Невропраксия** — это функциональная потеря проведения без анатомических изменений в аксоне. Возможна демиелинизация, однако по мере ремиелинизации СПНИ возвращается к исходной.
2. **Аксонотмезис** — это нарушение целостности аксона. При этом в дистальном отделе происходит валлериановская дегенерация. Восстановление целостности, зачастую не полное, обеспечивается врастанием аксона со скоростью 1–3 мм/сут.

3. **Нейротмезис** представляет собой полный анатомический перерыв нерва и окружающих его соединительнотканных оболочек. Регенерация часто не происходит. Восстановление при данной степени повреждения возможно лишь хирургическими методами.

18. Возможно ли сочетание трех типов травматического повреждения нерва?

Невропраксия и аксонотмезис часто развиваются в результате одной травмы. Если сдавление пораженного участка нерва устраняется, восстановление обычно происходит в два этапа. В течение первого, относительно короткого этапа разрешается невропраксия. Второй этап восстановления, занимающий недели или месяцы, заключается во врастании аксона.

19. Как по ЭМГ и СПНИ можно отличить демиелинизирующую периферическую нейропатию от аксональной периферической нейропатии?

Демиелинизирующая нейропатия характеризуется умеренным или выраженным замедлением моторного проведения с временной дисперсией ПДМЕ, нормальными дистальными амплитудами, уменьшенными проксимальными амплитудами и удлиненным дистальным латентным периодом. **Аксональные нейропатии** проявляются небольшим замедлением СПНИ с низкими в целом амплитудами ПДМЕ при стимуляции во всех точках. Признаки денервации на ЭМГ заметны в ранних стадиях при аксональных нейропатиях и лишь на поздних этапах демиелинизирующих нейропатий, когда начинается дегенерация аксонов.

20. Какие системные заболевания вызывают преимущественно демиелинизирующую периферическую нейропатию? Какие — аксональную периферическую нейропатию?

Периферические полинейропатии при системных заболеваниях могут быть классифицированы как: (1) острые, подострые или хронические по своему началу; (2) поражающие преимущественно сенсорные или моторные нервы; и (3) вызывающие аксональные или демиелинизирующие изменения. Следует отметить, что при большинстве аксональных нейропатий со временем происходит дегенерация миелина.

Характерные полинейропатии при системных заболеваниях

ЗАБОЛЕВАНИЕ	АКСОНАЛЬНЫЕ		ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ	
	ОСТРЫЕ	ПОДОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ	ОСТРЫЕ	ПОДОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ
Сахарный диабет	—	С, СМ	—	С, СМ
Уремия	—	СМ	—	—
Порфирия	М	—	—	—
Витаминная недостаточность	—	СМ С (дефицит B_{12})	—	—
Амилоидоз	—	СМ	—	—
Карцинома	—	С (молочной железы), СМ (легкого)	—	—
Лимфома	—	СМ	—	СМ
Миеломная болезнь	—	СМ	—	СМ
Криоглобулинемия и васкулит	СМ	СМ	—	—
Дифтерийный токсин	—	—	СМ	—

С — сенсорные; СМ — сенсорно-моторные; М — моторные. В дополнение к указанным заболеваниям полинейропатию способны вызвать некоторые лекарственные препараты и токсины.

21. Как ЭМГ и исследование СПНИ используются для диагностики туннельного синдрома запястного канала и компрессии локтевого нерва в области локтевого сустава?

Синдром запястного канала (СЗК) – наиболее часто встречающийся туннельный синдром, поражающий 1 % всего населения. СПНИ снижена у 90–95 % больных. Латентный период потенциала действия сенсорной составляющей срединного нерва ("ладонная задержка") увеличивается в два раза чаще, чем таковой моторной составляющей, хотя по мере прогрессирования заболевания моторный латентный период также изменяется. Применение игольной ЭМГ играет ограниченную роль, но может выявить признаки денервации мышц возвышения большого пальца, что указывает на позднюю стадию СЗК.

При **компрессии локтевого нерва в области локтевого сустава** СПНИ по двигательным и чувствительным нервам снижена в 60–80 % случаев. ЭМГ помогает определить степень денервации мышц кисти и предплечья, иннервируемых локтевым нервом.

22. Что такое синдром "двойного сдавления"?

О синдроме "двойного сдавления" говорят тогда, когда туннельный синдром запястного канала сочетается с дегенеративным поражением шейного отдела позвоночника. Первое сдавление нерва происходит на уровне корешков шейного отдела, вызывая нарушение аксоплазматического тока как в афферентном, так и в эфферентном направлениях. Место второго сдавления, причины еще одного физиологического препятствия по ходу аксона, расположено более дистально, как правило в области запястного канала. Данный синдром, хотя и фигурирует в заключениях электромиографии, с трудом поддается количественной оценке и диагностике в клинических условиях.

23. Какие другие заболевания можно отдифференцировать от распространенных периферических нейропатий с помощью ЭМГ и СПНИ?

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
СЗК	Синдром круглого пронатора Другие области сдавления срединного нерва
Компрессия локтевого нерва в области локтевого сустава	Радикулопатия C_8 Поражение плечевого сплетения
Парез лучевого нерва	Радикулопатия C_7
Поражение надлопаточного нерва	Радикулопатия C_5–C_6
Парез малоберцового нерва	Радикулопатия L_4–L_5
Поражение бедренного нерва	Радикулопатия L_3

24. Что дает ЭМГ для диагностики и прогнозирования течения миастении, миотонической дистрофии и паралича Белла (Bell)?

Миастения. Медленная повторная стимуляция двигательных нервов с частотой 2–3 Гц выявляет снижение моторного ответа на 10 % у 65–85 % больных. ЭМГ отдельного волокна, измеряющая задержку в передаче импульса между нервными окончаниями и соответствующими им мышечными волокнами, обнаруживает отклонение от нормы у 90–95 % больных.

Миотоническая дистрофия. ПДМЕ на ЭМГ колеблются по амплитуде и частоте и акустически напоминают звук "подводного взрыва".

Паралич Белла. СПНИ по лицевому нерву, выполненная через 5 дней от начала заболевания, дает прогностическую информацию о вероятности выздоровления. Если к этому моменту амплитуды и латентные периоды имеют нормальные значения, прогноз в отношении выздоровления отличный.

Избранная литература

Ball R. D. Electrodiagnostic evaluation of the peripheral nervous system. In: DeLisa J. A. (ed.). Rehabilitation Medicine: Principles and Practice, 2nd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1993, 269–307.

MacCaen I. C. (ed.). Electromyography: A Guide for the Referring Physician. Phys. Med. Rehabil. Clin. North Am., 1: 1–160, 1990.

Dumitru D. Electrodiagnostic Medicine. Philadelphia, Hanley & Belfus, 1995.

Goodgold J., Eberstein A. (eds). Electrodiagnosis of Neuromuscular Diseases, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983.

Johnson E. W. (ed.). Practical Electromyography. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980.

Kimura J. (ed.). Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice, 2nd ed. Philadelphia, F. A. Davis, 1989.

Robinson L. R. (ed.). New Developments in Electrodiagnostic Medicine. Phys. Med. Rehabil. Clin. North Am., 5(3): 1994.

Weichers D. O., Johnson E. W. Electrodiagnosis. In: Kottke F. J., Lehmann J. F. (eds). Krusen's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1990, 72–107.

ГЛАВА 14. ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ МОНОСУСТАВНОМ ПОРАЖЕНИИ

Robert A. Hawkins, M.D.

1. Какие состояния можно принять за моносуставный процесс?

При нескольких распространенных воспалительных заболеваниях поражаются мягкие ткани *вокруг* сустава, а не в нем самом. Эти состояния сопровождаются выраженными болями и напоминают артрит. В качестве примера назовем тендовагинит мышц ротаторов плеча, бурсит локтевой сумки и преднадколенниковый бурсит в области коленного сустава. Важно уметь отличить эти заболевания от истинной патологии суставов, так как в основу их лечения положены иные принципы, нежели при моносуставном артрите. Тщательный сбор анамнеза и внимательное объективное обследование, как правило, позволяют точно установить область поражения (глава 66).

2. При каких полисуставных заболеваниях иногда наблюдается поражение одного сустава?

Ревматоидный артрит
Ювенильный ревматоидный артрит
Вирусный артрит
Артрит при саркоидозе
Синдром Рейтера
Псориатический артрит
Артрит при патологии кишечника
Болезнь Уиппла

3. Перечислите заболевания, проявляющиеся в виде моноартрита.

Заболевания, вызывающие моносуставные поражения

Септические	Травматические
Бактериальные	Переломы
Микобактериальные	Внутрисуставные повреждения
Болезнь Лайма	Гемартроз
Микрокристаллические артриты	Прочие
Подагра	Остеоартроз
Отложение кристаллов пирофосфата кальция (псевдоподагра)	Ювенильный ревматоидный артрит
Отложение кристаллов гидроксиапатита	Коагулопатии
Отложение кристаллов оксалата кальция	Асептический некроз кости
	Синовит, вызванный инородным телом
	Пигментный виллезонодулярный синовит
	Синовиома

4. Какое серьезное патологическое состояние необходимо исключать у больного с моносуставным поражением?

Инфекция сустава является одной из немногих неотложных ситуаций в ревматологии! Инфекционный артрит требует быстрой диагностики и интенсивного лечения. При бактериальных инфекциях, особенно вызываемых грамположительными микроорганизмами, разрушение суставного хряща может произойти в течение нескольких дней. Неотложное и правильное лечение инфекционного артрита обычно позволяет избежать необратимых структурных изменений. Кроме того, раннее распознавание инфекционного артрита, который чаще является результатом гематогенного распространения инфекции из отдаленного очага, способствует своевременной диагностике и лечению первичной инфекции. Хорошее правило — расценивать каждый острый моноартрит как инфекционный, пока не доказано обратное.

5. Какие девять вопросов необходимо задать при сборе анамнеза у больного с моноартритом?

1. Появилась ли боль внезапно, в течение нескольких секунд или минут? (Возможен перелом или внутрисуставное повреждение.)

2. Развивалась ли боль в течение нескольких часов или 1–2 дней? (Возможны: инфекция, микрокристаллический артрит, синдромы, связанные с воспалительным процессом в суставе, и палиндромный ревматизм.)

3. Развивалась ли боль постепенно, в течение нескольких дней или недель? (Возможны: скрыто протекающая инфекция, такая как микобактериальная или грибковая; остеоартроз, опухоль и болезни накопления.)

4. Имели ли место перегрузка или повреждение сустава, недавно или в прошлом? (Возможны травматические причины.)

5. Есть ли в анамнезе указания на внутривенное введение наркотиков? Перенес ли больной какую-либо инфекцию в недавнем прошлом? (Возможна инфекция.)

6. Отмечались ли раньше острые приступы суставной боли и отека какого-либо сустава, разрешившиеся самопроизвольно? (Возможны: микрокристаллический артрит и другие синдромы, связанные с воспалительным процессом в суставе.)

7. Получал ли больной в последнее время лечение (длительное) глюкокортикоидами по какой-либо причине? (Возможны: инфекционное поражение кости или остеонекроз.)

8. Отмечались ли у больного кожные высыпания, боль в пояснице, диарея, выделения из уретры, конъюнктивит или эрозии в ротовой полости? (Возможны: синдром Рейтера, псориатический артрит или артрит, связанный с патологией кишечника.)

9. Имеются ли указания в анамнезе на повышенную кровоточивость? Получает ли больной лечение антикоагулянтами? (Возможен гемартроз.)

6. Помогают ли сведения о возрасте пациента в дифференциальной диагностике?

Да! За исключением инфекционной этиологии, которая может быть во всех возрастных группах, многие заболевания суставов, проявляющиеся моноартритом, возникают чаще в определенном возрасте.

- У детей возможны врожденная дисплазия тазобедренного сустава, смещение головки бедренной кости и моносуставная форма ювенильного ревматоидного артрита. Микрокристаллический артрит в этой возрастной группе маловероятен.
- У молодых людей возможны серонегативная спондилоартропатия, ревматоидный артрит и внутрисуставные повреждения. Микрокристаллический артрит менее вероятен.
- У лиц старшего возраста больше вероятность микрокристаллического артрита, остеоартроза, остеонекроза и внутрисуставных повреждений.

7. Облегчает ли дифференциальную диагностику наличие лихорадки?

Да, хотя в отдельных случаях ее наличие может ввести в заблуждение. Лихорадка часто регистрируется при инфекционном артрите, но может и отсутствовать. Лихорадка также встречается при острых приступах подагры и отложении кристаллов пирофосфата кальция, ревматоидном артрите, ювенильном ревматоидном артрите, саркоидозе и синдроме Рейтера. Многие врачи ошибочно диагностировали целлюлит или инфекционный артрит при приступах подагры.

8. Чем отличаются клинические картины гонококкового и негонококкового инфекционного артрита?

Гонококковый артрит на начальных стадиях часто имеет **полисуставной** и **летучий** характер. Затем во многих случаях он переходит в **моноартрит**. Двумя другими характерными признаками диссеминированной гонококковой инфекции являются тендосиновиты и поражение кожи. **Тендосиновит** обычно затрагивает тыльную поверхность кистей и стоп, запястья и ахилловы сухожилия. **Поражение кожи**, специфичное для данного типа инфекционного артрита, заключается в появлении болезненных везикулопустул с эритематозным основанием и геморрагических папул.

9. Какова наиболее вероятная причина моноартрита, возникшего у больного, госпитализированного по поводу другой терапевтической или хирургической патологии?

Острый приступ подагры, псевдоподагры и инфекция являются наиболее распространенными причинами подобного остро возникающего моноартрита. Такие больные обычно среднего или пожилого возраста, то есть относятся к возрастной группе, в которой максимальна вероятность возникновения микрокристаллических артритов. Кроме того, они часто имеют связанные с госпитализацией факторы риска развития приступа подагры или псевдоподагры: травмы, оперативные вмешательства, кровотечения, инфекции и нарушения общего состояния, вызванные почечной недостаточностью, инфарктом миокарда или инсультом. Особое внимание следует уделять исключению инфекции у таких госпитализированных больных.

10. Какое исследование диагностически наиболее ценно при впервые выявленном моноартрите?

Исследование синовиальной жидкости.

11. Перечислите основные показания к проведению артроцентеза и исследованию синовиальной жидкости.

1. **Подозрение на инфекцию.** Всего 2 мл жидкости достаточно для окраски по Граму, посева и подсчета лейкоцитов и лейкоцитарной формулы. Положительный результат окраски по Граму позволяет быстро начать соответствующую терапию. Положительный результат посева подтверждает вероятный диагноз. Как указывалось ранее, непроведение своевременного и адекватного лечения может закончиться катастрофой для сустава, пораженного инфекционным артритом.

2. **Подозрение на микрокристаллический артрит.** Чувствительность метода поляризационной микроскопии по выявлению кристаллов, обладающих двойным лучепреломлением, приближается к 90 % при остром приступе подагры и к 70 % при остром приступе псевдоподагры. К преимуществам аспирации синовиальной жидкости при микрокристаллических артритах относятся исключение сопутствующей инфекции и терапевтический эффект самой аспирации. Точная диагностика микрокристаллического артрита позволяет подобрать оптимальную неотложную и базисную терапию при подагре и избежать неуместного назначения ряда препаратов (аллопуринол, пробенецид) при псевдоподагре.

3. **Подозрение на гемартроз.** Кровянистая синовиальная жидкость характерна для травматического артрита, нарушения свертываемости крови и пигментного виллезонодулярного синовита.

4. **Дифференциальная диагностика между артритом и артрозом.** Степень повышения числа лейкоцитов в синовиальной жидкости помогает сузить круг поиска возможных причин моноартрита у конкретного больного (глава 10).

12. Какие специальные исследования выполняют при подозрении на гонококковый артрит?

Neisseria gonorrhoeae и *N. meningitidis* обычно быстро погибают вне человеческого организма. Синовиальная жидкость при гонококковом артрите дает рост микроорганизмов менее чем в 25 % случаев. Этот показатель может быть повышена при выполнении посева синовиальной жидкости непосредственно у постели больного или информировании лаборатории о необходимости немедленной инокуляции полученного материала на шоколадный агар. Кроме того, в зависимости от анамнеза половых контактов следует проводить посев материала из шейки матки, уретры, прямой кишки и глотки.

13. Исключает ли диагноз подагры или псевдоподагры, доказанный методом обнаружения кристаллов, наличие инфекции?

Нет. Как подагра, так и псевдоподагра могут сочетаться с инфекционным артритом.

14. Какие исследования первой очереди облегчают дифференциальную диагностику моноартрита?

Почти всегда показаны:

1. *Рентгенография пораженного сустава и одноименного сустава с противоположной стороны.* Хотя на рентгенограммах часто и не выявляются изменения, но с их помощью возможна диагностика скрытого перелома, остеонекроза, остеоартроза и

внесуставной опухоли кости. Наличие хондрокальциноза, рентгенологического признака болезни отложения кристаллов пирофосфата кальция, усиливает подозрение на приступ псевдоподагры. Могут быть выявлены опухоль, хроническая грибковая или микобактериальная инфекции и другие скрыто протекающие деструктивные процессы. Рентгенограмма одноименного сустава с противоположной стороны используется для сравнения.

2. *Клинический анализ крови.* Лейкоцитоз свидетельствует в пользу инфекции.

Показаны у отдельных пациентов:

1. *Посевы крови, мочи* и материала из других возможных первичных очагов инфекции. Обязательны при подозрении на инфекционный артрит.

2. *Протромбин сыворотки и частичное тромбопластиновое время.* Используются при подозрении на нарушение свертываемости крови и лечении антикоагулянтами.

3. *Скорость оседания эритроцитов.* Хотя результаты обычно неспецифичны, значительное повышение СОЭ может свидетельствовать о воспалительном процессе.

Показаны редко:

1. *Серологические исследования на антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор.* Однако антинуклеарные антитела часто обнаруживаются при ювенильном ревматоидном артрите с малым числом пораженных суставов.

2. *Сывороточная концентрация мочевой кислоты.* Это ненадежный тест для постановки или исключения диагноза подагры. Концентрация может повышаться при острых воспалительных процессах, не имеющих отношения к подагре, и внезапно снижаться при истинном приступе подагры. Кроме того, оказывающие урикозурическое действие аналгетики, такие как аспирин, принимаемые пациентом во время обострения артрита, могут понизить концентрацию мочевой кислоты в сыворотке до нормы.

15. Что делать, если наличие инфекции не удается полностью исключить по результатам исследований первой очереди?

Больного госпитализируют и лечат как при инфекционном артрите до тех пор, пока не будут получены результаты посева. Обычно такая ситуация складывается тогда, когда данные исследования синовиальной жидкости свидетельствуют о выраженном воспалительном процессе (число лейкоцитов в синовиальной жидкости составляет $> 50\,000/мм^3$) при отрицательных результатах окраски по Граму и при отсутствии явного первичного очага инфекции. Чтобы уменьшить неопределенность в отношении эффективности терапии, от назначения противовоспалительных препаратов в этот период следует воздержаться.

16. Верно ли то, что диагноз всегда удается установить к концу первой недели от начала острого моносуставного артрита?

Нет. Во многих случаях первые попытки установить диагноз оказываются безуспешными, несмотря на адекватное обследование. У некоторых больных наступает спонтанная ремиссия, принося врачу облегчение вместе с неудовлетворенностью результатами диагностического поиска. У многих пациентов, однако, симптомы сохраняются.

17. Что делать, если не удается поставить диагноз, а явления артрита сохраняются?

Если начальное обследование было проведено правильно, можно перейти к активному наблюдению. Как упоминалось выше, некоторые состояния разрешаются самопроизвольно. Другие переходят в полиартрит, расширяя тем самым круг дифференциально-диагностического поиска. Иногда возникают новые клинические

проявления, такие как кожные высыпания при псориазе, которые облегчают постановку диагноза. У небольшого числа больных явления моноартрита сохраняются.

18. Дайте определение хроническому моносуставному артриту. Почему его выделяют в категорию, отдельную от острого моносуставного артрита?

Хронический моносуставной артрит определяют как **комплекс симптомов поражения одного сустава, сохраняющихся более 6 нед.** В дифференциальную диагностику включают такие распространенные причины острого артрита, как гнойная инфекция и обострение микрокристаллического артрита. У больных с воспалительными изменениями в синовиальной жидкости вероятность хронических воспалительных синдромов (микобактериальные и грибковые инфекционные артриты, серонегативные спондилоартропатии) возрастает. Если изменения не имеют воспалительного характера, вероятны структурная патология и внутрисуставное повреждение.

19. Назовите самые распространенные причины хронического моносуставного артрита.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ	НЕВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ
Микобактериальная инфекция	Остеоартроз
Грибковая инфекция	Внутрисуставные повреждения
Артрит Лайма	Асептический некроз кости
Моносуставная форма ревматоидного артрита	Пигментный виллезонодулярный синовит
Серонегативные спондилоартропатии	Синовиальный хондроматоз
Артрит при саркоидозе	Синовиома
Синовит, вызванный инородным телом	

20. Какие семь вопросов необходимо задать при сборе анамнеза у больного с хроническим моносуставным артритом?

1. Нарастала ли интенсивность боли постепенно в течение нескольких дней или недель? (Возможны: латентные инфекции, например вызванные микобактериями и грибами, остеоартроз, опухоль и болезни накопления.)

2. Есть ли в анамнезе указания на туберкулез или положительный туберкулиновый тест? (Возможен микобактериальный артрит.)

3. Является ли пациент фермером, садовником или цветочником, контактировал ли он с почвой или разлагающимися растениями (силосом)? (Возможен споротрихоз.)

4. Если поражен коленный сустав, были ли в прошлом травмы колена? Имело ли место “заклинивание” сустава в положении сгибания? (Возможны внутрисуставное повреждение и остеоартроз.)

5. Отмечались ли ранее в каком-либо суставе острые приступы болей с отечностью, которые проходили самопроизвольно? (Возможны синдромы, связанные с воспалительным процессом в суставах.)

6. Принимал ли больной в последнее время глюкокортикоиды? (Возможен остеонекроз кости.)

7. Отмечались ли у больного кожные высыпания, боль в пояснице, диарея, выделения из уретры, конъюнктивит или увеит? (Возможны спондилоартропатии.)

21. Какие данные объективного обследования помогают в дифференциальной диагностике хронического моносуставного артрита?

1. Внесуставные проявления спондилоартропатий, такие как кожные высыпания (псориаз, *keratoderma blennorrhagicum*), язвы в полости рта, конъюнктивит, увеит.

2. Узловатая эритема, характерная для саркоидоза и воспалительных процессов в кишечнике.

3. Положительная проба Мак-Мюррея (McMurray) при обследовании коленного сустава, свидетельствующая о внутрисуставном повреждении.

22. Какие исследования необходимо выполнить в первую очередь у больных с хроническим моноартритом?

Почти всегда показаны:

1. *Рентгенография пораженного сустава* и, если не была сразу сделана, рентгенография одноименного сустава с противоположной стороны. Хотя на рентгенограммах часто не выявляются изменения при остром артрите, они оказываются диагностически полезными в большинстве случаев хронического артрита. Хронические инфекции, вызываемые микобактериями и грибами, нередко проявляются изменениями на рентгенограммах. Остеоартроз, асептический некроз кости и другие хронические артриты невоспалительной природы, также имеют характерные рентгенологические признаки.

2. *Исследование синовиальной жидкости* позволяет разделить возможные причины поражения сустава на две категории — воспалительные и невоспалительные заболевания. Кровянистый характер синовиального выпота указывает на пигментный виллезонодулярный синовит, синовиальный хондроматоз или синовиому. Посев синовиальной жидкости выявляет микобактериальную или грибковую инфекцию.

Показаны у отдельных пациентов:

1. *Определение скорости оседания эритроцитов.* Результаты обычно неспецифичны, но значительное повышение СОЭ свидетельствует о наличии воспалительного процесса.

2. *Рентгенография подвздошно-крестцовых суставов* может выявить бессимптомный сакроилеит у молодых мужчин с хроническим моноартритом как начальным проявлением спондилоартропатии.

3. *Рентгенография грудной клетки* для выявления признаков перенесенной микобактериальной инфекции и легочного саркоидоза.

4. *Кожные туберкулиновые пробы.* Отрицательный результат помогает исключить микобактериальную инфекцию.

5. *Серологические тесты на болезнь Лайма (Borrelia burgdorferi), на ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела.*

23. Какие дополнительные исследования проводятся при дифференциальной диагностике хронического моноартрита?

1. **Артроскопия.** Позволяет визуализировать многие внутрисуставные структуры и выполнить биопсию синовиальной оболочки во всех крупных и некоторых среднего размера суставах. Данное исследование особенно важно для диагностики внутрисуставной патологии коленного сустава.

2. **Биопсия синовиальной оболочки.** Микроскопическое исследование и посев синовиальной ткани способствуют диагностике:

опухолей;
пигментного виллезонодулярного синовита;
синовиального хондроматоза;
синовиомы;
артрита при саркоидозе;
синовита, вызванного инородным телом;
грибковой и микобактериальной инфекции.

3. **Магнитно-резонансное исследование сустава:**
   асептический некроз;
   остеомиелит;
   внутрисуставная патология коленного сустава;
   разрушение околосуставной костной ткани.
4. **Сцинтиграфия костей:**
   асептический некроз;
   остеомиелит.

24. Как часто при хронических моноартритах удается поставить нозологический диагноз?

При полноценном обследовании диагноз устанавливается примерно в $^2/_3$ случаев.

Избранная литература

Baker D. G., Schumacher H. R. Acute monoarthritis. N. Engl. J. Med., 329: 1013–1020, 1992.

Bomalaski J. S. Acute rheumatologic disorders in the elderly. Emerg. Med. Clin. North Am., 8: 341–359, 1990.

Carias K., Panush R. S. Acute arthritis. Bull. Rheum. Dis., 43(7): 1–4, 1994.

Fries J. F., Mitchell D. M. Joint pain or arthritis. JAMA, 235: 199–202, 1976.

Goldenberg D. L., Reed J. I. Bacterial arthritis. N. Engl. J. Med., 312: 764–771, 1985.

Ho G., DeNuccio M. Gout and pseudogout in hospitalized patients. Arch. Intern. Med., 153: 2787–2790, 1993.

Katz W. A. Diagnosis of monoartricular and polyartricular rheumatic disorders. In: Katz W. A. (ed.). Diagnosis and Management of Rheumatic Diseases. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1977, 751–761.

Liang M. H., Sturrock R. D. Evaluation of musculoskeletal symptoms. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby-Year Book Europe Ltd., 1994, 2-1. 1–2-1.18.

Mankin H. J. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N. Engl. J. Med., 326: 1473–1479, 1992.

McCarty D. J. Gout without hyperuricemia. JAMA, 271: 302–303, 1994.

Nissenbaum M. A., Adamis M. K. Magnetic resonance imaging in rheumatology: An overview. Rheum. Dis. Clin. North Am., 20: 343–360, 1994.

O'Rourle K. S., Ike R. W. Diagnostic arthroscopy in the arthritis patient. Rheum. Dis. Clin. North Am., 20: 321–342, 1994.

Panush R. S., Kisch A. Gonococcal arthritis. In: Hurst W. (ed.). Medicine, 3rd ed. Boston, Butterworths, 1992, 215–217.

Shmerling R. H. Synovial fluid analysis: A critical reappraisal. Rheum. Dis. Clin. North Am., 20: 503–512, 1994.

ГЛАВА 15. ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ПОЛИСУСТАВНОМ ПОРАЖЕНИИ

Robert A. Hawkins, M.D.

1. Перечислите наиболее важные методы обследования больного с полисуставным поражением.

Тщательный сбор анамнеза и объективное обследование. Лабораторные методы, а также рентгенологические и другие инструментальные исследования проясняют ситуацию лишь в некоторых случаях. Эти исследования необходимы прежде всего для подтверждения диагноза и прогноза. Малоопытный врач, встречаясь со случаями полисуставных поражений, иногда пренебрегает самым важным — анамнезом и объективным обследованием, переходя вместо этого к проведению комплекса лабораторных тестов. Несмотря на то, что определение содержания ревматоидного фактора, концентрации мочевой кислоты, титра антистрептолизина О и антинуклеарных антител показано во многих случаях, анамнез и объективное обследование содержат в себе 75 % информации, необходимой для постановки диагноза.

2. Как классифицируются заболевания, связанные с полисуставным поражением?

Не существует единой классификации, позволяющей разграничить многообразие заболеваний, связанных с полисуставным поражением. В некоторых случаях диагноз можно поставить на основании отдельных специфичных признаков, таких как положительный результат посева синовиальной жидкости при гонококковом полиартрите, высокий сывороточный титр антител к двуцепочечной ДНК при системной красной волчанке и кожные бляшки при псориатическом артрите. Однако большинство полисуставных заболеваний диагностируется по наличию комплексов характерных клинических проявлений, таких как триада, включающая уретрит, конъюнктивит и олигоартрит при синдроме Рейтера или симметричный синовит с утренней скованностью, поражающий мелкие суставы кистей, наблюдаемый при ревматоидном артрите.

В большинстве случаев врач использует несколько критериев, позволяющих сузить круг диагностического поиска. Эти критерии включают:

- остроту начала заболевания;
- выраженность воспалительного процесса в суставах;
- последовательность поражения суставов;
- распределение суставных поражений;
- возраст и пол больного.

Кроме того, многие системные заболевания, при которых поражаются несколько суставов, имеют характерные внесуставные признаки, в значительной мере облегчающие диагностику. Как подчеркивалось ранее, указанные симптомы часто удается выявить при сборе анамнеза и объективном обследовании. Выборочные лабораторные тесты помогают подтвердить диагноз.

3. Какие заболевания проявляются острым полиартритом?

Инфекции	**Прочие воспалительные**
Гонококковая	Ревматоидный артрит
Менингококковая	Полисуставной и системный ювенильный ревматоидный артрит
Болезнь Лайма	

Инфекции	Прочие воспалительные
Ревматическая атака	Системная красная волчанка
Бактериальный эндокардит	Синдром Рейтера
Вирусная (особенно краснуха, гепатит В, парвовирусная, вирус Эпштейна–Барр, ВИЧ)	Псориатический артрит
	Полисуставная подагра
	Артрит при саркоидозе
	Сывороточная болезнь

4. Какие заболевания обычно проявляются хроническим (длящимся более 6 недель) полиартритом?

Воспалительные

Ревматоидный артрит	Псориатический артрит
Полисуставной ювенильный ревматоидный артрит	Артрит при кишечных заболеваниях
	Полисуставная подагра
Системная красная волчанка	Пирофосфатная артропатия
Системная склеродермия	Артрит при саркоидозе
Полимиозит	Васкулит
Синдром Рейтера	Ревматическая полимиалгия

Невоспалительные

Остеоартроз	Фибромиалгия
Пирофосфатная артропатия	Доброкачественный синдром гипермобильности
Полисуставная подагра	
Болезнь Педжета	Гемохроматоз

5. В чем различия между полиартритом, полиартралгией и диффузными болями?

Полиартрит – это явный воспалительный процесс (отек, болезненность, повышение локальной температуры) в 5 суставах и более, выявляемый при объективном обследовании. (Поражение 2–4 суставов называется олигоартритом.) Заболевания с острым поражением нескольких суставов (вопрос 3) и хронические воспалительные заболевания (вопрос 4) часто проявляются полиартритом. Для большинства хронических невоспалительных заболеваний не характерен выраженный воспалительный процесс в суставах. Исключение составляют пирофосфатная артропатия и полисуставная форма подагры, которые проявляются либо полиартритом, либо полиартралгиями.

Полиартралгией называется наличие болей в 5 суставах и более при отсутствии объективных признаков воспаления. СКВ, системная склеродермия, васкулиты, ревматическая полимиалгия и хронические невоспалительные болезни суставов нередко сопровождаются полиартралгиями.

Диффузные боли исходят из суставов, костей, мышц и других мягких тканей и имеют нечеткую локализацию. При обследовании суставов не обнаруживаются признаки воспалительного процесса. Данное состояние характерно для ревматической полимиалгии, фибромиалгии, СКВ, полимиозита и гипотиреоза.

6. Опишите три характерных типа последовательного поражения суставов при полиартрите.

1. **Мигрирующий** (летучий) тип. Клинические проявления поражения определенных суставов существуют несколько дней, затем исчезают и возникают уже в других суставах. Классическими примерами являются ревматизм, гонококковый артрит и ранняя стадия болезни Лайма.

2. **Суммационный** тип (последовательное присоединение). Клинические проявления поражения нескольких суставов сохраняются с последующим вовлечением в процесс других суставов. Такой тип считается неспецифичным и часто встречается при ревматоидном артрите, СКВ и многих других полисуставных синдромах.

3. **Интермиттирующий** (перемежающийся) тип характеризуется повторными приступами острого полиартрита с полной ремиссией между приступами. Чтобы убедиться в наличии этого феномена, может потребоваться длительное наблюдение. Так проявляются ревматоидный артрит, полисуставная форма подагры, артрит при саркоидозе, синдром Рейтера и псориатический артрит.

7. Какую роль в дифференциальной диагностике полиартрита играет характер распределения суставных поражений?

Для разных заболеваний типично поражение "своих" суставов. Знание преимущественной локализации суставных поражений при конкретном заболевании служит краеугольным камнем диагностики полиартрита. Знание того, какие суставы остаются *незатронутыми* при определенных формах артрита, также очень важно для практической работы.

Распределение суставных поражений при полиартрите

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ЧАСТО ПОРАЖАЕМЫЕ СУСТАВЫ	ОБЫЧНО НЕЗАТРОНУТЫЕ СУСТАВЫ
Гонококковый артрит	Коленный, лучезапястный, голеностопный, межфаланговые (кисть)	Осевые
Артрит при болезни Лайма	Коленный, плечевой, лучезапястный, локтевой	Осевые
Ревматоидный артрит	Лучезапястный, пястно-фаланговые, плечевой, шейного отдела позвоночника, тазобедренный, коленный, голеностопный, предплюсны, плюснефаланговые	ДМФ, пояснично-грудного отдела позвоночника
Остеоартроз	ЗПП большого пальца, ДМФ, ПМФ, шейного отдела позвоночника, пояснично-грудного отдела позвоночника, тазобедренный, коленный, плюснефаланговый большого пальца, МФ стопы	Пястно-фаланговые, лучезапястный, локтевой, плечевой, голеностопный, предплюсны
Синдром Рейтера	Коленный, голеностопный, предплюсны, плюснефаланговые, МФ стопы, локтевой, осевые	
Псориатический артрит	Коленный, голеностопный, плюснефаланговые, МФ стопы, лучезапястный, пястно-фаланговые, МФ кисти, осевые	
Артрит при кишечных заболеваниях	Коленный, голеностопный, локтевой, плечевой, пястно-фаланговые, ПМФ, лучезапястный, осевые	
Полисуставная форма подагры	Плюснефаланговый большого пальца, свода стопы, пяточный, голеностопный, коленный	Осевые
Пирофосфатная артропатия	Коленный, лучезапястный, плечевой, голеностопный, пястно-фаланговые, МФ кисти, тазобедренный, локтевой	Осевые
Артрит при саркоидозе	Голеностопный, коленный	Осевые
Гемохроматоз	Пястно-фаланговые, лучезапястный, коленный, тазобедренный, стопы, плечевой	

Суставы: МФ — межфаланговые; ПМФ — проксимальные межфаланговые; ЗПП — запястно-пястные; ДМФ — дистальные межфаланговые.

8. Назовите две наиболее частые причины возникновения хронического полиартрита.

1. **Остеоартроз.** Распространенность остеоартроза резко увеличивается с возрастом. Признаки остеоартроза отмечаются у 10–20 % 40-летних пациентов и у 75 % женщин старше 65 лет. С учетом этого диагноз остеоартроза представляется наиболее вероятным у больных пожилого возраста, предъявляющих жалобы на боли во многих суставах без признаков воспаления.

2. **Ревматоидный артрит.** Распространенность среди белых жителей США составляет приблизительно 1 %, то есть, это наиболее часто встречающееся заболевание с хроническим воспалительным процессом в суставах.

9. Каковы наиболее вероятные причины хронического полисуставного поражения у женщин в возрасте 25–50 лет?

Остеоартроз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, фибромиалгия и доброкачественный синдром гипермобильности.

10. Каковы наиболее вероятные причины возникновения хронического олиго- или полисуставного поражения у мужчин в возрасте 25–50 лет?

Гонококковый артрит, синдром Рейтера, анкилозирующий спондилит, остеоартроз и гемохроматоз.

11. Каковы наиболее вероятные причины хронического полисуставного поражения у мужчин старше 50 лет?

Остеоартроз, ревматоидный артрит, пирофосфатная артропатия, ревматическая полимиалгия и паранеопластический полиартрит.

12. Что такое утренняя скованность? Помогает ли наличие этого симптома в дифференциальной диагностике полиартрита?

Длительностью утренней скованности называется время после пробуждения, в течение которого больному с полиартритом удается “разработать” суставы. Приблизительная оценка этого параметра помогает отличить воспалительное поражение сустава от невоспалительного. При воспалительном процессе продолжительность утренней скованности превышает 1 ч. При нелеченом ревматоидном артрите она в среднем составляет 3,5 ч и коррелирует со степенью воспаления. В противоположность этому невоспалительные состояния, такие как остеоартроз, могут сопровождаться преходящей утренней скованностью, длящейся менее 15 мин.

13. Какие заболевания рассматриваются при дифференциальной диагностике полиартрита, протекающего с лихорадкой?

Инфекционный артрит: собственно инфекционный артрит, бактериальный эндокардит, болезнь Лайма; артрит, вызываемый кислотоустойчивыми бактериями или грибами, вирусный артрит.

Реактивный артрит: кишечные инфекции, синдром Рейтера, ревматизм, воспалительные болезни кишечника.

Системные ревматические болезни: ревматоидный артрит, СКВ, синдром Стилла, системный васкулит.

Микрокристаллические артриты: подагра, псевдоподагра.

Прочие болезни: опухоль, семейная средиземноморская лихорадка, саркоидоз, дерматомиозит, болезнь Бехчета, болезнь Шенлейна–Геноха, болезнь Кавасаки, узловатая эритема, многоформная эритема, гангренозная пиодермия, пустулезный псориаз.

14. Дайте определение тендосиновита. Облегчает ли его наличие дифференциальную диагностику полисуставного поражения?

Тендосиновитом называется воспаление имеющих синовиальную выстилку влагалищ сухожилий в области лучезапястного сустава, кисти, голеностопного сустава и стопы. При объективном обследовании выявляются болезненность и отечность в проекции пораженных сухожилий *между* суставами. Это характерный признак ревматоидного артрита, синдрома Рейтера, гонококкового артрита, туберкулезного и грибкового артритов. При других формах полисуставного поражения тендосиновит встречается значительно реже.

15. Назовите симптомы поражения кожи, помогающие в диагностике острого или хронического полиартрита.

Хроническая мигрирующая эритема (артрит при болезни Лайма)
Узловатая эритема (артрит при саркоидозе и болезнях кишечника)
Псориатические бляшки (псориатический артрит)
Keratoderma blennorrhagicum — конъюнктивит (синдром Рейтера)
Кольцевидная эритема (острая ревматическая атака)
Пальпируемая пурпура (васкулит)
Livedo reticularis — мраморность кожи (васкулит)
Везикопустулы и геморрагические папулы (гонококковый артрит)
Сыпь, по форме напоминающая бабочку; дискоидные волчаночные очаги и высыпания при фотосенсибилизации (СКВ)
Утолщение кожи (системная склеродермия)
Пурпурно-лиловая (гелиотроповая) эритема на веках, верхней части грудной клетки и разгибательных поверхностях суставов (дерматомиозит)
Папулы Готтрона на разгибательных поверхностях пястно-фаланговых и МФ суставов кистей (дерматомиозит)
Серая (коричневая) пигментация кожи (гемохроматоз)

16. Какие ревматические заболевания рассматриваются при дифференциальной диагностике синдрома Рейно, протекающего с полиартритом?

Системная склеродермия (встречается в 90 %)
Системная красная волчанка (встречается в 20 %)
Полимиозит (дерматомиозит) (встречается в 20–40 %)
Васкулит (встречаемость зависит от конкретного синдрома)

17. Каково значение положительного результата исследования на АНА у больного с хроническим полисуставным поражением?

При сочетании полиартралгий или полиартрита с достаточно высоким титром АНА вероятно наличие одного из следующих заболеваний: СКВ (включая лекарственный волчаночноподобный синдром), ревматоидный артрит, синдром Шегрена, полимиозит, системная склеродермия или смешанное заболевание соединительной ткани.

При сборе анамнеза и проведении объективного обследования необходимо выявить клинические признаки указанных заболеваний. Важно выяснить, принимает ли больной прокаинамид или гидралазин, препараты наиболее часто вызывающие лекарственный волчаночноподобный синдром (в главе 12 перечислены лекарственные средства, вызывающие образование АНА). Подчеркнем, что положительный результат исследования на АНА бывает и при других хронических заболеваниях, а также встречается у здоровых лиц, хотя обычно и в низком титре (глава 9).

18. Какие другие системные проявления наблюдаются при заболеваниях, сопровождающихся полиартритом?

Внесуставные органные поражения при полисуставных ревматических болезнях

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ЛЕГКИЕ	ПЛЕВРА	ПЕРИКАРД	МИОКАРД	КЛАПАНЫ СЕРДЦА	ПОЧКИ	ЖКТ	ПЕЧЕНЬ
Острая атака ревматизма		+	+	+	+			
Вирусный артрит								+
Бактериальный эндокардит					+	+		
Ревматоидный артрит	+	+	+	+	+			
Полисуставная форма ЮРА								
СКВ	+	+	+	+	+	+		
Системная склеродермия	+	+	+	+		+	+	+
Полимиозит (дерматомиозит)	+	+	+	+				
Синдром Рейтера					+		+	
Псориатический артрит								
Артрит при болезнях кишечника							+	+
Полисуставная форма подагры						+		
Артрит при саркоидозе	+							+
Сывороточная болезнь						+		
Васкулит								
Ревматическая полимиалгия								+
Гемохроматоз				+				+

ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит.

19. Какие исследования наиболее информативны для дифференциальной диагностики хронического полиартрита?

Клинический анализ крови
Скорость оседания эритроцитов
Антинуклеарные антитела
Ревматоидный фактор
Печеночные ферменты
Креатинин сыворотки
Мочевая кислота сыворотки
Клинический анализ мочи
Прочие (по показаниям)
- Тиреотропный гормон
- Содержание железа
- Исследование синовиальной жидкости
- Рентгенография

20. Почему исследование на ревматоидный фактор не показано при остром суставном поражении?

Ревматоидный фактор (РФ) обладает низкой чувствительностью и специфичностью в отношении ревматоидного артрита при остром полисуставном поражении. РФ часто определяется в сыворотке крови больных с острыми инфекциями, вызываемыми вирусами гепатита В, Эпштейна–Барра, гриппа и другими, но исчезает по мере разрешения инфекционного процесса. Хотя результат теста на РФ в конце концов становится положительным у 75–85 % пациентов с ревматоидным артритом, на ранних стадиях заболевания он положительный в 20–70 % случаев.

21. При каких хронических полисуставных заболеваниях концентрация комплемента, как правило, низкая?

При СКВ и некоторых формах васкулита. Низкая концентрация сывороточного комплемента (С3, С4 и общий гемолитический комплемент) обычно свидетельствует о наличии сложного иммунного заболевания. При СКВ и многих других болезнях, со-

провождающихся васкулитом, иммунные комплексы часто активируют каскад комплемента, что приводит к "потреблению" отдельных фракций комплемента. В ряде случаев печень не в состоянии синтезировать эти фракции с той же скоростью, с которой они "потребляются", что сопровождается уменьшением их концентрации в сыворотке.

22. В каких случаях при полиартрите показаны проведение артроцентеза и исследование синовиальной жидкости?

При неясном диагнозе *и* возможности получения синовиальной жидкости. Необходимы оба условия. Например, если диагноз остеоартроза становится очевидным после сбора анамнеза и объективного обследования, то диагностическая аспирация при неосложненном выпоте в коленном суставе *не* требуется.

Исследование синовиальной жидкости, при возможности получения последней, помогает распознать бактериальную инфекцию сустава и микрокристаллический артрит. И даже если не удается поставить точный диагноз, результаты исследования синовиальной жидкости позволяют сузить круг диагностического поиска за счет отнесения процесса либо к воспалительному, либо к невоспалительному.

23. Всегда ли необходимо рентгенологическое исследование пораженных суставов?

Не всегда. Как правило, при остром полиартрите дополнительной информации рентгенография не дает, в отличие от случаев хронического артрита, существовавшего достаточно длительное время и приведшего к характерным изменениям в суставах. Рентгенологические признаки остеоартроза, хронического ревматоидного артрита, псориатического артрита, подагры, пирофосфатной артропатии, системной склеродермии и саркоидоза специфичны, и их выявление имеет большое значение для диагностики. Необходимо, однако, помнить, что высокая частота встречаемости остеоартроза увеличивает вероятность его наличия при других болезнях суставов. В таких случаях рентгенологическая картина представляет собой сочетание двух форм суставного поражения.

24. Почему ревматолог при постановке диагноза должен учитывать данные многолетних наблюдений?

Диагностика многих полисуставных поражений занимает месяцы и годы и требует большого терпения. Этот длительный период часто представляется "астрономическим" для больных, ожидающих постановки точного диагноза за одно-два посещения врача. Чертами многих хронических полисуставных процессов, требующими такого неистощимого терпения, являются:

- скрытое (на протяжении длительного времени) течение болезни, проявляющейся лишь единичными объективными признаками;
- болезнь "маскируется" под другие состояния и только впоследствии приобретает свойственные ей черты. Например, ревматоидный артрит может проявляться в виде моноартрита и лишь затем в типичной полисуставной форме;
- характерные лабораторные признаки могут появляться через несколько месяцев или лет от начала заболевания. Так, ревматоидный артрит иногда существует длительное время, прежде чем впервые удается обнаружить РФ в сыворотке крови;
- поражение суставов при многих заболеваниях опережает на несколько месяцев или лет внесуставные проявления. Кожные бляшки при псориазе и кишеч-

5 Зак. 3514

ные симптомы при воспалительных болезнях кишечника иногда появляются отсроченно уже на фоне суставного процесса, что и позволяет поставить окончательный диагноз;

- характерные для разных типов артрита рентгенологические изменения иногда отсутствуют на протяжении длительного времени.

Избранная литература

Hughes R. A., Keat A. C. Reiter's syndrome and reactive arthritis: A current view. Semin. Arthritis Rheum., 24: 190–210, 1994.

Bomalaski J. S. Acute rheumatologic disorders in the elderly. Emerg. Med. Clin. North Am., 8: 341–359, 1990.

Carias K., Panush R. S. Acute arthritis. Bull. Rheum. Dis., 43(7): 1–4, 1994.

Goldenberg D. L., Reed J. I. Bacterial arthritis. N. Engl. J. Med., 312: 764–771, 1985.

Katz W. A. Diagnosis of monoarticular and polyarticular rheumatic disorders. In: Katz W. A. (ed.). Diagnosis and Management of Rheumatic Diseases. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1977, 751–759.

Liang M. H., Sturrock R. D. Evaluation of musculoskeletal symptoms. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby-Year Book Europe, 1994, 2,1.1–2,1.18.

Panush R. S., Kisch A. Gonococcal arthritis. In: Hurst W. (ed.). Medicine, 3rd ed. Boston, Butterworths, 1992, 215–217.

American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines: Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. Arthritis Rheum., 39: 1–8, 1996.

Pinals R. S. Polyarthritis and fever. N. Engl. J. Med., 330: 769–774, 1994.

ГЛАВА 16. ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ ПОРАЖЕНИИ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ

Robert A. Hawkins, M.D.

1. Какова связь между ревматическими и нервно-мышечными болезнями?

При многих первично ревматических заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит и системный васкулит, часто возникают неврологические и миопатические осложнения. Характерные для ревматоидного артрита хронический синовит, контрактуры и деформации суставов приводят к атрофии мышц и мышечной слабости. При другом ревматическом заболевании, таком как полимиозит, доминирующим является иммуноопосредованный воспалительный процесс в мышцах; при этом дифференциальная диагностика миопатии проводится со многими заболеваниями. Нервно-мышечные проявления ревматических болезней могут развиться рано и доминировать в клинической картине или выступать в роли поздних осложнений давно протекающего процесса. Они также возникают как осложнения антиревматической терапии, например при использовании кортикостероидов или D-пеницилламина.

2. Назовите основные симптомы нервно-мышечного поражения.

Слабость и/или **боль** — это наиболее часто предъявляемые больными жалобы. Слабость необходимо отличать от жалоб на утомляемость и недомогание. Первая представляет собой потерю силы мышцами в ходе их работы с восстановлением после отдыха. Недомогание — это субъективное ощущение слабости без каких-либо объективных признаков.

3. Многие больные предъявляют жалобы на слабость. Как установить ее причину?

Во-первых, исключить **системные причины** утомляемости или слабости: заболевания сердечно-легочной системы, анемию, гипотиреоз, опухоль и депрессию. Многих пациентов беспокоит скорее недомогание, чем слабость; при объективном обследовании, как правило, выявляется отсутствие истинной слабости, если пациент прилагает максимальное усилие. Тщательно собранный анамнез и внимательное объективное обследование в сочетании с лабораторными тестами в большинстве случаев позволяют исключить указанные причины слабости.

Частые системные причины слабости и утомляемости

Болезни сердца и легких	Гипотиреоз	Опухоль
Анемия	Гипертиреоз	Депрессия
Хронические инфекции	Детренированность	Хронические воспалительные болезни

4. Что делать после того, как системные причины слабости исключены?

Следует рассмотреть **нервно-мышечные** причины слабости. Удобна классификация нервно-мышечных заболеваний по типичному анатомическому уровню поражений, начиная от уровня спинного мозга и затем “продвигаясь” в дистальном направлении: корешки спинного мозга, периферические нервы, нервно-мышечное соединение и мышцы.

Классификация заболеваний, затрагивающих нервно-мышечные структуры по анатомическому уровню поражений

СПИННОЙ МОЗГ	КОРЕШКИ СПИННОГО МОЗГА	ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕРВЫ	НЕРВНО-МЫШЕЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ	МЫШЦЫ
Амиотрофический боковой склероз Поперечный миелит Васкулит Болезни соединительной ткани	Грыжевое выпячивание межпозвоночного диска Спондилез шейного отдела позвоночника Спондилез поясничного отдела позвоночника	Васкулит Синдром Гийена–Барре Болезни соединительной ткани Компрессия нерва Амилоидоз	Миастения Синдром Ламберта–Итона	Полимиозит Гипотиреоз Гипертиреоз Мышечные дистрофии Использование кортикостероидов Васкулит Болезни соединительной ткани

5. Многие пациенты жалуются на боль. Какие анамнестические данные облегчают дифференциальную диагностику боли?

Поражения нервной системы протекают как с болевым синдромом, так и без него, что зависит от уровня и причины патологических изменений. При патологии только спинного мозга боли, как правило, не беспокоят, хотя возможен болезненный спазм мышц-сгибателей. Компрессия корешков спинного мозга обычно сопровождается

болью в области иннервации пораженного нерва. Если затронуты периферические нервы, возникают онемение, покалывание и парестезии ("беганье мурашек"). С другой стороны, при некоторых состояниях, таких как синдром Гийена–Барре, поражается преимущественно двигательный компонент периферических нервов. Поэтому основное проявление синдрома — мышечная слабость, а не боль. Поражения нервно-мышечного соединения протекают безболезненно.

При миопатиях возможно как наличие, так и отсутствие болей. Для исключения этих состояний, как причины болевых ощущений, необходимо помнить, что:

- при миопатиях воспалительного характера обычно преобладает слабость, а не боль. Исключение из этого правила составляют случаи сверхострого (фульминантного) начала воспалительных миопатий, когда боль беспокоит больного наряду со слабостью;
- боль в мышцах при нагрузке характерна для симптома "перемежающейся хромоты" (сосудистой патологии) и для более редких заболеваний, связанных с нарушением метаболических процессов в мышцах;
- для миопатии не характерны онемение и парестезии.

6. Как особенности локализации слабости и боли помогают отличить неврологическую патологию от патологии мышц?

Для **миопатий** характерна *проксимальная* и *симметричная* (двусторонняя) слабость или боль с поражением плечевого и тазового поясов. Больные с проксимальной слабостью мышц верхних конечностей отмечают сложности с причесыванием волос и чисткой зубов. Слабость в мышцах нижних конечностей проявляется нарушением вставания из положения сидя в кресле и сложностью при подъеме по лестнице. Боль, если таковая присутствует, носит тупой или схваткообразный характер.

Периферические нейропатии, как правило, вызывают *дистальную* (кисти и стопы) слабость и/или боль, которая часто *асимметрична*. Обычно пациенты описывают слабость в руках как неловкость рук или склонность ронять вещи. Слабость в дистальных мышцах нижних конечностей часто проявляется волочением стопы или спотыканием на коврах и неровной поверхности. Асимметричная периферическая слабость указывает на наличие регионарной неврологической патологии, такой как сдавление срединного нерва при туннельном синдроме запястного канала.

Компрессия корешков спинного мозга сопровождается асимметричной слабостью и болями проксимальной или дистальной локализации в зависимости от уровня поражений.

Патология спинного мозга обычно характеризуется отчетливым уровнем сенсорных нарушений, описываемых как двустороннее сдавливание вокруг туловища или живота. Дистальная спастическая слабость, зачастую с нарушением функций сфинктеров прямой кишки и мочевого пузыря, также является признаком патологии спинного мозга.

7. Как временные характеристики слабости и боли используются в диагностике?

1. Внезапное появление слабости типично для синдрома Гийена–Барре, полиомиелита и гипокалиемического периодического паралича.

2. Преходящая слабость встречается при миастении, редких формах метаболической миопатии и при гипокалиемическом периодическом параличе.

3. Постепенное нарастание слабости или боли присуще большинству болезней мышц, включая миопатии воспалительной природы, мышечные дистрофии и эндо-

кринные миопатии, а также нейропатиям. Такое начало болезни наблюдается и при миастении.

8. Что такое утомляемость? Как наличие этого симптома используется в дифференциальной диагностике нервно-мышечных заболеваний?

Утомляемостью называют нарастающую слабость мышц при их повторной нагрузке с восстановлением их силы после непродолжительного отдыха. Это классический признак миастении. Синдромом Итона–Ламберта часто обозначают обратимую миастению, т. е. парадоксальное увеличение силы мышц при повторных мышечных сокращениях.

9. Используют ли данные семейного анамнеза в диагностике?

Для многих типов мышечной дистрофии характерны строгие правила наследования.

Мышечная дистрофия Дюшена:	сцепленный с X-хромосомой.
Поясно-конечностная миодистрофия:	аутосомно-рецессивный или доминантный.
Плечелопаточно-лицевая миодистрофия:	аутосомно-доминантный.
Миотоническая дистрофия:	аутосомно-доминантный.
Перонеальная мышечная атрофия (болезнь Шарко–Мари–Тута):	аутосомно-доминантный.

10. Назовите три гормона, недостаточность или избыток которых сопровождаются миопатией.

Тироксин (гипо- или гипертиреоз)
Кортизол (болезнь Аддисона или болезнь Кушинга)
Паратиреоидный гормон (гипо- или гиперпаратиреоз)

11. Какие лекарственные препараты чаще всего вызывают поражение нервно-мышечной системы?

Кортикостероиды	Зидовудин
Эметин	Алкоголь
D-пеницилламин	Клофибрат, ловастатин и другие средства, понижающие концентрацию холестерина
Колхицин	Хлорохин
Кокаин	
Гидроксихлорохин	

12. Какие токсичные вещества могут поражать нервно-мышечную систему?

- **Фосфорорганические соединения.** Эти эфиры используются в производстве пестицидов, добавок к горючему и модификаторов пластмасс. Они вызывают токсическое поражение периферических нервов. По мере прогрессирования нейропатии возникают признаки поражения пирамидальных трактов и спастичность.
- **Свинец.** Свинцовая интоксикация характеризуется энцефалопатией и психическими расстройствами (у детей), болями в животе и периферической нейропатией, поражающей кисти раньше, чем стопы (у взрослых).
- **Таллий.** Это вещество применяется для борьбы с грызунами и в промышленности. Характерны сенсорная и автономная нейропатии. Раннее клиническое проявление интоксикации — алопеция.
- **Мышьяк, ртуть** (используются в электрической и химической промышленности) и промышленные растворители, содержащие алифатические соединения, также способны поражать нервно-мышечную систему.

13. На что следует обращать внимание при объективном обследовании больного с нервно-мышечными симптомами?

Обследование	Поиск
Общее	Сердечно-легочной патологии, инфекции, болезней щитовидной железы, опухолей
Суставов	Синовита, деформаций, контрактур
Мышц	Изменения мышечной массы, болезненности, слабости, фасцикуляций
Неврологическое	Сенсорных нарушений, патологии глубоких сухожильных рефлексов, слабости

14. В чем заключается симптом Гувера?

При вставании из положения сидя, больной опирается руками на ноги (бедра). Симптом наблюдается у пациентов со слабостью проксимальных мышц нижних конечностей вследствие миопатии.

15. Как при объективном обследовании проводится количественная оценка мышечной слабости?

Широко признанна – Шкала медицинского исследовательского совета (Medical Research Council Grading System). В интервал между оценками 4 и 5 по этой шкале укладывается различное количество силы, поэтому для многих мышечных групп при объективном обследовании принято использование и промежуточных величин, таких как 5– и 4+.

Оценка	Сила
5	Нормальная
4	Мышечное сокращение возможно с преодолением силы тяжести и некоторой силы сопротивления, прикладываемой врачом
3	Мышечное сокращение возможно с преодолением силы тяжести
2	Мышечное сокращение возможно только без преодоления силы тяжести
1	Заметно небольшое сокращение мышцы без движения конечности
0	Отсутствие сокращения

16. Как при объективном обследовании количественно оценить глубокие сухожильные рефлексы?

Оценка	Рефлексы
+4	Клонус
+3	Усиление
+2	Норма
+1	Присутствуют, но подавлены
0	Отсутствуют

17. Может ли выявление нарушения глубоких сухожильных рефлексов облегчить дифференциальную диагностику нервно-мышечных заболеваний?

Используются следующие правила:

- поражение спинного мозга (выше уровня L_2) и моторных нейронов спинного мозга обычно приводит к усилению глубоких сухожильных рефлексов и появлению патологических подошвенных рефлексов;
- поражение корешков спинного мозга и периферических нервов вызывает ослабление или исчезновение рефлексов;

- истинно мышечная патология обычно *не проявляется* изменением глубоких сухожильных рефлексов. Однако на поздних стадиях заболевания выраженная атрофия мышц может сопровождаться угнетением или выпадением рефлексов;
- для гипертиреоза характерно усиление сухожильных рефлексов;
- при гипотиреозе глубокие сухожильные рефлексы ослаблены с замедлением фазы расслабления;
- у многих людей старше 60 лет происходит естественное выпадение ахиллова рефлекса.

18. Какие скрининговые лабораторные исследования позволяют исключить системные заболевания как причину нервно-мышечных симптомов?

Клинический анализ крови
Электролиты сыворотки крови: кальций, магний, фосфор
Ферменты мышечной ткани в сыворотке крови
Скорость оседания эритроцитов
Печеночные ферменты сыворотки крови
Показатели функции почек
Исследования функции щитовидной железы
Рентгенограмма грудной клетки
Электрокардиограмма

19. Активность каких ферментов в сыворотке крови повышается при болезнях мышц?

Ферменты	**Клиническое применение**
Креатинфосфокиназа (КФК)	Наиболее чувствительный и специфичный тест при болезнях мышц
Альдолаза	Повышается при поражении мышц, печени и эритроцитов
Лактатдегидрогеназа	Повышается при болезнях мышц, печени, аномалии эритроцитов и др.
Аспартатаминотрансфераза (АсАТ)	Наиболее специфичный тест в отношении воспалительного поражения мышц

20. Каковы причины повышения активности креатинфосфокиназы сыворотки, не связанные с миопатией?

Внутримышечные инъекции
Травмы со сдавлением мышц
Состояние после интенсивных физических упражнений
Инфаркт миокарда
Раса человека (активность КФК у здоровых негров значительно выше "нормальных" значений, полученных у людей белой расы).

21. Что такое полинейропатия по типу *mononeuritis multiplex*?

Полинейропатией по типу *mononeuritis multiplex* называется разновидность поражения двигательных и чувствительных компонентов множества отдельных периферических нервов, характерная для неврологических проявлений системного васкулита. Сначала поражается один периферический нерв (обычно с ощущением "жжения"), затем присоединяются другие нервы и происходит нарушение двигательных функций. Фрагментарный характер поражения нервов отражает фрагментарный характер васкулита сосудов, питающих нерв (*vasa nervorum*), который лежит в основе невропатии.

22. Используются ли в диагностике нервно-мышечных заболеваний дополнительные специальные исследования?

СПЕЦИАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	ПРЕДПОЛАГАЕМОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
Антинуклеарные антитела в сыворотке	Миопатия воспалительного характера, васкулит
Ревматоидный фактор в сыворотке	Миопатия воспалительного характера, васкулит
Сывороточный комплемент	Миопатия воспалительного характера, васкулит
Криоглобулины в сыворотке	Васкулит
Поверхностный антиген гепатита В и антитела к возбудителю гепатита С	Васкулит
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела	Васкулит
Антитела к рецептору ацетилхолина	Миастения
Паратиреоидный гормон сыворотки	Заболевание паращитовидной железы
Электромиография и исследование скорости проведения нервных импульсов	Поражение корешков спинного мозга, периферических нервов или миопатии
Биопсия мышцы	Воспалительные или метаболические миопатии, васкулит
Биопсия нерва	Васкулит
Магнитно-резонансное исследование	Поражение спинного мозга, его корешков или миопатии

23. Наблюдается ли полинейропатия по типу *mononeuritis multiplex* только при васкулитах?

Нет. Дифференциальная диагностика также включает:

- васкулит;
- сахарный диабет;
- свинцовую нефропатию;
- саркоидоз;
- рецидивирующий сенсорный неврит Вартенбурга (Wartenburg).

24. Является ли полинейропатия по типу *mononeuritis multiplex* единственной разновидностью нейропатии при васкулитах?

Нет. Обычно выявляют два типа периферической нейропатии. Более известна полинейропатия по типу *mononeuritis multiplex*, но поражение по типу “перчаток и носков” встречается чаще. При последнем в процесс вовлекаются стопы, голени и кисти. Нейропатия у большинства больных с васкулитами представляет собой сочетание *mononeuritis multiplex* и полинейропатии по типу “перчаток и носков”.

25. Каковы наиболее частые причины болей и/или слабости в проксимальных мышцах плечевого и тазового пояса? Как проводится дифференциальная диагностика между ними?

ЗАБОЛЕВАНИЕ	БОЛЬ	СЛАБОСТЬ	СОЭ	КФК СЫВОРОТКИ	Т4 В СЫВОРОТКЕ
Фибромиалгия	Да	Нет	Норма	Норма	Норма
Ревматическая полимиалгия	Нет	Нет	Значительное повышение	Норма	Норма
Полимиозит	Обычно нет	Да	Обычно норма	Повышена	Норма
Кортикостероидная миопатия	Нет	Да	Норма	Норма	Норма
Гипертиреоз	Нет	Да	Норма	Норма	Повышен
Гипотиреоз	Да	Нет	Норма	Повышена	Снижен

СОЭ — скорость оседания эритроцитов; Т4 — тироксин.

Шесть заболеваний являются причиной более 90 % диффузных, проксимальных болей или слабости. Первоначально необходимо установить, что доминирует в клинической картине: боль или слабость. Чтобы убедиться в наличии истинной слабости, врач должен попросить больного потерпеть болевые ощущения, возникающие во время напряжения мышцы, что позволит полноценно оценить мышечную силу. Пациенты с фибромиалгией и ревматической полимиалгией иногда предъявляют жалобы на слабость в дополнение к болям, но объективное обследование устанавливает отсутствие истинной слабости.

26. Каково диагностическое значение инсульта у молодых людей? Какие ревматические заболевания необходимо учитывать при дифференциальной диагностике поражения сосудов головного мозга?

Поражение сосудов головного мозга обычно встречается у лиц старше 50 лет и имеет в своей основе длительно существующую гипертензию, атеросклероз или эмболию из кардиальных источников. Если патология сосудов головного мозга выявляется у лиц моложе 50 лет, то необходимо предполагать наличие следующих ревматологических заболеваний:

системная красная волчанка;
синдром антифосфолипидных антител;
артериит Такаясу;
изолированный ангиит ЦНС;
узелковый полиартериит;
гранулематоз Вегенера.

Избранная литература

Bohlmeyer A. H. B. et al. Evaluation of laboratory tests as a guide to diagnosis and therapy of myositis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 19: 845–856, 1994.

Bresnihan B. Arthritis and muscle weakness or neuropathy . In: Klippel J. H., Dieppe P.A. (eds). Rheumatology. London, Mosby-Year Book Europe Ltd., 1994, 2,7.1–2,7.8.

Brick J. E., Brick J. F. Neurologic manifestations of rheumatic disease. Neurol. Clin., 7: 629–639, 1989.

Kissel J. T., Mendell J. R. Vasculitic neuropathy. Neurol. Clin., 10: 761–781, 1992.

Miller M. L. Weakness. In: Kelly W. M., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 389–397.

Nissenbaum M. A., Adamis M. K. Magnetic resonance imaging in rheumatology: An overview. Rheum. Dis. Clin. North Am., 20: 343–360, 1994.

Plotz P. H. Not myositis: A series of chance encounters. JAMA, 268: 2074–2077, 1992.

Tervaert J. W. C., Kallenberg C. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. Rheum. Dis. Clin. North Am., 19: 913–940, 1994.

Wolf P. L. Abnormalities in serum enzymes in skeletal muscle diseases. Am. J. Clin. Pathol., 95: 293–296, 1991.

Wortmann R. L. Inflammatory disease of muscle. In: Kelly W. M., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1159–1182.

Wortmann R. L. Muscle disease symptoms. Evaluation and significance. Bull. Rheum. Dis., 43(6): 1–4, 1994.

ГЛАВА 17. ОЦЕНКА ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ

Sterling West, M.D.

1. Какие вопросы волнуют пациента, которому впервые поставлен диагноз ревматического заболевания?

- Почему это случилось со мной?
- Можно ли уменьшить болевые ощущения и другие проявления заболевания?
- Потеряю ли я работоспособность и стану ли я зависимым от помощи окружающих?

2. Какова основная цель медицинской помощи при хроническом ревматическом заболевании?

При любом хроническом ревматическом заболевании она состоит в поддержании или восстановлении способности больного полноценно функционировать в личных, семейных и общественных отношениях.

3. Каковы традиционные методы оценки активности ревматического заболевания и/или реакции на терапию?

Анамнез: каково общее состояние пациента по сравнению с имевшим место при предыдущем обследовании, в том числе выраженность болевого синдрома.

Объективное обследование: определение количества болезненных и отечных суставов, объема движений в суставах, выявление деформаций, обследование нервно-мышечной системы и других систем и органов.

Лабораторные (СОЭ и пр.) и **рентгенологические** исследования.

В ходе обследования врач выявляет анатомические нарушения (уменьшение объема движений, явные деформации) и определяет активность заболевания. При этом, однако, не всегда удается получить информацию о наличии функциональных нарушений.

4. Как определяется общее функциональное состояние больного с хроническим ревматическим заболеванием (или таковое при любом хроническом заболевании)?

В дополнение к анамнезу, объективному обследованию и лабораторным исследованиям следует также провести:

— оценку физического состояния;
— психологическую оценку (состояние мыслительных функций);
— социальную адаптацию.

5. Какие вопросы, требующие развернутого ответа, следует задать пациенту с ревматическим заболеванием, чтобы составить мнение о его функциональном статусе?

1. В состоянии ли Вы делать то, что Вы хотите?
2. Что для Вас представляет наибольшую трудность?
3. Существует ли что-то такое, что нужно сделать, но Вы либо не в состоянии это сделать, либо делаете это с трудом?

4. Существует ли что-то такое, что хочется сделать, но Вы либо не в состоянии это сделать, либо делаете это с трудом?
5. На протяжении обычного дня какие ограничения Вам приходится преодолевать?
6. Справляетесь ли Вы с семейными обязанностями?
7. Нарушен ли сон и процесс умывания?

6. Как оценивается физическое состояние?

Оценка физического состояния включает следующие элементы:

- способность выполнять повседневные дела;
- полноценность отдыха и участие в деятельности, связанной с активным отдыхом;
- работа вне дома, по дому, обучение;
- сексуальная активность;
- сон.

7. Что учитывается при оценке способности больного выполнять повседневные функции?

Способность к выполнению повседневных дел включает возможность самообслуживания, то есть функция верхней конечности должна быть сохранена, а также передвижения, в основе которого лежит нормальная работа нижних конечностей.

Оценка способности к самообслуживанию.

Постель (спальная комната) — подвижность в постели и одевание.

Ванная комната — личный туалет, умывание.

Кухня — прием и приготовление пищи.

Другие домашние дела — способность дотянуться и взять различные вещи.

Оценка способности к передвижению.

Прогулка.

Подъем по лестнице.

Вставание из положения сидя и лежа.

8. Назовите элементы оценки психологического статуса.

Функции сознания, эмоциональный статус (депрессия, тревожность, настроение), способность к психологической адаптации, выполнение назначений врача.

9. Что учитывается при оценке способности больного к социальному функционированию?

- Социальная поддержка (со стороны семьи, друзей, общества).
- Межличностные отношения (в семье, с друзьями, в обществе).
- Социальная интеграция (в семье, с друзьями, в обществе).
- Способность играть свою роль в обществе.
- Взаимоотношения в семье.
- Социально-экономическое и финансовое положение.

10. Какие методы используют для оценки общего функционального состояния больного с ревматическим заболеванием?

Разработано несколько опросных листов для всестороннего изучения общего состояния здоровья, с помощью которых можно одновременно оценить различные аспекты функционального статуса и активность заболевания на определенный момент време-

ни. Многие из этих опросных листов заполняются самим больным или совместно со специально обученным персоналом. Данные, полученные в ходе таких опросов, позволяют выявить функциональные нарушения, которые представляют проблему для больного и требуют дальнейшей оценки и лечения. Опросные листы иногда заполняются периодически, что позволяет обнаружить изменения в клиническом и функциональном статусе и оценить эффективность проводимой терапии.

11. Назовите анкеты для всестороннего изучения состояния здоровья, наиболее часто используемые при хронических ревматических заболеваниях.

Опросники для изучения общего состояния здоровья

Sickness Impact Profile (SIP) — проявления заболевания

Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) — краткая оценка состояния здоровья (по 36 пунктам) на основании исследования течения заболевания

Опросные листы при ревматических заболеваниях

Ревматоидный артрит и/или остеоартроз

Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS 1 и 2) — шкала оценки последствий артрита

Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) — Стенфордский опросный лист состояния здоровья

Modified HAQ (MHAQ) — модифицированный опросный лист состояния здоровья

McMaster-Toronto Arthritis Questionnaire (MACTAR) — опросный лист состояния здоровья при артрите по МакМастеру–Торонто

Спондилоартропатии

HAQ-Spond — опросный лист состояния здоровья по Спонду

Ревматические заболевания детского возраста

Juvenile HAQ — опросный лист состояния здоровья для детей

Системная красная волчанка

British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index — индекс британской группы по изучению волчанки

SLE Disease Activity Index (SLEDAI) — индекс активности СКВ

SLE Activity Measure (SLAM) — шкала активности СКВ

Боль

Visual analogue pain scale (VAPS) — шкала визуальных аналогов боли

McGill Pain Questionnaire — опросный лист выраженности боли по Мак-Гиллу

Ronald Disability in Low-Back Pain Questionnaire — опросный лист нарушения работоспособности, связанного с болью в пояснице, по Рональду

AIMS и HAQ можно использовать не только при ревматоидном артрите, но и при многих других ревматических заболеваниях. Некоторые из опросных листов выпускаются на разных языках. Следует помнить, что с помощью опросных листов удается выявить функциональные нарушения, но нельзя установить *этиологию* этих нарушений.

12. Какие проблемы возникают при использовании опросных листов в клинической практике?

- Различия в способности к самооценке у разных пациентов.
- Неодинаковость заполнения форм одним и тем же пациентом.
- С помощью опросных листов выявляют отсроченные изменения и отсутствие единого мнения в отношении того, какие изменения имеют клиническое значение.
- Длительность проведения опроса.

13. Назовите классификационные критерии общего функционального статуса, предложенные Американским колледжем ревматологии.

Класс I: сохранена способность выполнять обычные повседневные дела (самообслуживание, работа и отдых).

Класс II: сохранена способность к самообслуживанию и профессиональной деятельности, но ограничена активность на отдыхе.

Класс III: сохранена способность к самообслуживанию, но ограничена профессиональная деятельность и активность на отдыхе.

Класс IV: ограничена способность к самообслуживанию, профессиональной деятельности и активности на отдыхе.

В соответствии с данной классификацией врач по результатам обследования относит пациента к определенному функциональному классу.

Избранная литература

American College of Rheumatology Glossary Committee: Dictionary of the Rheumatic Diseases: Vol. III. Health Status Measurement. Atlanta, American College of Rheumatology, 1988.

Calkins D. R., Rubenstein L. V., Cleary P. D. et al. Failure of physicians to recognize functional disability in ambulatory patients. Ann. Intern. Med., 114: 451–454, 1991.

Hochberg M. C. et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 35: 498–502, 1992.

Meenan R. F. Health status assessment. In: Schumacher H. R. Jr. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 81–82.

Ramey D. R., Raynauld J. P., Fries J. F. The Health Assessment Questionnaire 1991: Status and review. Arthritis Care Res., 5: 119–129, 1992.

Ware J. E., Sherbourne C. D. The Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. Med. Care, 30: 473–483, 1992.

Wolfe F. Health status questionnaries. Rheum. Dis. Clin. North Am., 21: 445–464, 1995.

ГЛАВА 18. ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА С РЕВМАТИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ

Richard J. Shea, M.D.

1. Почему пациенту с ревматическим заболеванием проводят предоперационное обследование?

Как правило, послеоперационные осложнения у пациентов с ревматическими заболеваниями вызваны не оперативным вмешательством или анестезией, а обострением предшествовавшей терапевтической патологии. Особенно часто это происходит вследствие далеко зашедшей стадии болезни, осложнений медикаментозной терапии и ограничений в функциональном статусе. Предоперационное обследование способ-

но выявить факторы, повышающие риск хирургического вмешательства, и обеспечить проведение мероприятий, предотвращающих осложнения.

2. Какова схема предоперационного обследования пациента с ревматическим заболеванием?

Всестороннее обследование должно проводиться по схеме "ABCDE'S":

A — Adjust medications, оптимизация медикаментозной терапии;
B — Bacterial prophylaxis, профилактика бактериальных осложнений;
C — Cervical spine disease, исключение поражения шейного отдела позвоночника;
D — Deep vein thrombosis prophylaxis, профилактика тромбоза глубоких вен;
E — Evaluate extent and activity of disease, оценка распространенности и активности заболевания;
S — Stress-dose steroid coverage, увеличение дозы стероидов до "стрессовой".

3. Что подразумевается под "операбельностью" больного?

Термин "операбельность" широко использовался в то время, когда задачей предоперационного обследования было разделение больных на категории подлежащих оперативному лечению ("операбельных") и неподлежащих ("неоперабельных"). В таком понимании этот термин в настоящее время используется редко, так как главное терапевтическое заболевание, как правило, не является основанием для отказа от оперативного лечения, а скорее указывает на повышенный риск осложнений. Поэтому задача предоперационного обследования — определение категории риска.

4. Какие лабораторные исследования необходимо выполнить при подготовке больного с ревматическим заболеванием к плановой операции?

Всем пациентам необходимо сделать клинический анализ крови, определить концентрацию азота мочевины крови, креатинина, а также выполнить общий анализ и посев мочи. Другие возможные при **отсутствии симптомов** исследования включают:

ИССЛЕДОВАНИЕ	ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ
Исследования функций печени	Прием НПВС, препаратов золота, метотрексата
Протромбиновое время (частичное тромбопластиновое время)	Заболевание печени или нарушение свертывания крови Синдром антифосфолипидных антител
Электрокардиография	Возраст > 40 лет Ишемическая болезнь сердца
Время кровотечения	Спорно; возможно при недавнем использовании НПВС
Рентгенография грудной клетки	Длительно протекающий артрит Заболевание легких или сердечно-сосудистой системы Операция на грудной клетке Возраст > 60 лет
Исследования функций дыхания (газы артериальной крови)	См. показания для рентгенографии грудной клетки
Рентгенография шейного отдела позвоночника	Ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит

5. Повышен ли риск осложнений в околооперационный период у пациента с ревматическим заболеванием?

У пациентов с ревматическим заболеванием возможна более высокая частота инфекции области разреза и замедленного заживления операционной раны, что обычно связано с действием лекарственных средств, используемых по поводу основного заболевания.

6. Проводится ли плановая операция, если у больного с ревматоидным артритом имеется активный синовит?

Нет. В послеоперационном периоде интенсивность суставной боли у пациентов с активным синовитом возрастает, что сказывается на их функциональном статусе, затрудняет реабилитацию и увеличивает сроки госпитализации. В случае активного синовита и связанных с ним функциональных нарушений воспалительный процесс должен быть по возможности ликвидирован до проведения планового хирургического вмешательства.

7. Почему важно перед операцией у больных с ревматоидным артритом исключить поражение шейного отдела позвоночника?

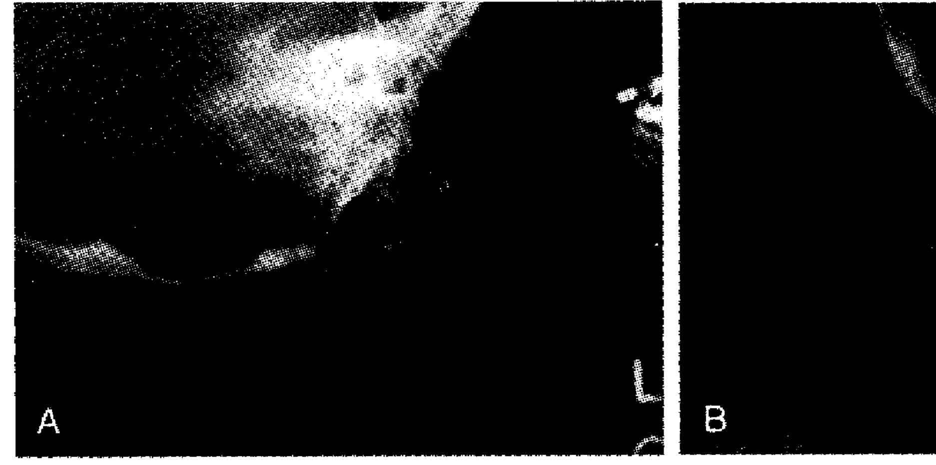
Нестабильность шейного отдела позвоночника обнаруживается почти у 25 % больных с РА, ожидающих планового хирургического вмешательства. Пролиферирующий синовит на суставных поверхностях шейных позвонков может вызывать эрозирование окружающих костных структур и деструкцию или недостаточность поддерживающего связочного аппарата. В частности, подвывих в **атланто-аксиальном сочленении** возникает из-за ослабления поперечной связки, удерживающей зубовидный отросток второго шейного позвонка у передней дуги первого шейного позвонка. Смещение головы во время интубации и транспортировки больного, особенно полное сгибание или разгибание, может привести к сдавлению спинного мозга зубовидным отростком второго шейного позвонка.

8. Какие факторы увеличивают риск поражения шейного отдела позвоночника у больных ревматоидным артритом?

C — **C**orticosteroid use, прием кортикостероидов;
S — **S**eropositive RA, серопозитивный РА;
P — **P**eripheral joint destruction, деструкция периферических суставов;
I — **I**nvolvement of cervical nerves, поражение шейных нервов (парестезии, боль в шее, слабость);
N — **N**odules, ревматоидные узелки;
E — **E**stablished disease, длительно протекающее заболевание (> 10 лет).

Большинство анестезиологов рекомендует предоперационное рентгенологическое исследование у всех больных РА, так как не исключено наличие выраженного поражения, протекающего бессимптомно.

9. Как диагностируется атланто-аксиальная нестабильность?





Атланто-аксиальная нестабильность. Стрелки указывают на значительное отхождение зубовидного отростка второго шейного позвонка от передней дуги первого шейного позвонка в положении разгибания (**А**) и сгибания (**В**) у больного с тяжелым РА

На рентгенограммах в положениях бокового сгибания и разгибания выявляется смещение зубовидного отростка более 3 мм от его нормального положения у передней дуги первого шейного позвонка.

10. Какова тактика при поражении шейного отдела позвоночника?

В случае клинических проявлений хирургическая стабилизация должна предшествовать плановой операции. При бессимптомном или слабо выраженном поражении интубацию можно провести с помощью волоконно-оптической техники, что уменьшает объем движений, связанных со стандартной интубацией. Мягкий шейный воротник, носимый в пред- и послеоперационном периоде, послужит напоминанием о необходимости осторожно обращаться с данным пациентом, но не обеспечит фиксации нестабильного отдела позвоночника.

11. Как проявляется поражение перстне-черпаловидных суставов гортани? Может ли оно вызывать осложнения при анестезии?

Перстнечерпаловидный (ПЧ) сустав — это истинный сустав с двумя суставными поверхностями. Он подвержен тем же самым деструктивным изменениям при РА, что и другие мелкие суставы. Пролиферирующая синовиальная ткань способна распространяться по суставным поверхностям ПЧ-сустава во время обострений заболевания и нарушать подвижность голосовых связок, что проявляется симптомами болей в трахее, дисфонии, стридора, одышки и дизартрии. У больных с минимальными проявлениями синовита с течением времени возможно замещение нормального хряща фиброзной тканью и анкилозирование сустава. В таком случае клиническая диагностика поражения ПЧ-суставов может оказаться затруднительной; а попытка эндотрахеальной интубации по стандартной методике приводит к травме приведенных голосовых связок с последующим их отеком, воспалением и обструкцией воздухоносных путей.

12. Кого относят к группе риска поражения перстнечерпаловидных суставов?

Степень поражения коррелирует с распространенностью и активностью процесса в периферических суставах. Патология гортани выявляется при ларингоскопии почти у 25 % больных, однако она редко является клинически значимой.

13. Какова тактика при поражении перстнечерпаловидных суставов?

Предоперационная фибро-оптическая ларингоскопия рекомендована всем пациентам с симптомами поражения ПЧ-сустава. В легких случаях возможно предоперационное системное лечение кортикостероидами (преднизон по 20 мг внутрь три раза в день) или введение триамцинолона ацетонида в ПЧ-сустав. Кроме того, при хирургическом вмешательстве рекомендована интубация с помощью фибро-оптического ларингоскопа. Больным с тяжелой формой поражения показана плановая трахеостомия, если голосовые связки находятся в состоянии хронического приведения.

14. Прекращать ли лечение аспирином больных с ревматическим заболеванием в предоперационный период?

Прием аспирина и салицилатсодержащих препаратов сопровождается повышением риска кровотечения во время операции, поскольку данные средства нарушают тромбоцитарную агрегацию на время жизни тромбоцита (7–10 дней). Однако клиническая значимость избыточной кровопотери и возможность ее прогнозирования с помощью определения времени кровотечения (ВК) остаются невыясненными. Тем не менее большинство хирургов рекомендует отменить салицилатсодержащие препараты за 7–10 дней до планируемого оперативного вмешательства. НПВС короткого

действия (ибупрофен, 800 мг три раза в день, с отменой за день до операции) или преднизон (5–10 мг в день) могут назначаться для подавления активности заболевания в околооперационный период. Возобновление терапии аспирином допустимо через 3–4 дня после операции.

15. Что же в отношении других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)?

Механизм нарушения агрегации тромбоцитов НПВС такой же, как у аспирина, но их эффекты обратимы при отмене препарата. Назначение этих лекарственных средств в околооперационном периоде сопровождается более высокой частотой возникновения желудочно-кишечных кровотечений. Все НПВС нужно отменять перед операцией за время, составляющее четыре-пять периодов полувыведения препарата, что обеспечивает восстановление функции тромбоцитов. Возобновление терапии допустимо через 2–3 дня после операции (глава 84).

16. Какова нормальная реакция надпочечников на хирургическое вмешательство?

В исходном (покоящемся) состоянии надпочечник в сутки секретирует вещества, эквивалентные 30 мг гидрокортизона (7,5 мг преднизона) в сутки. При стрессе секреция увеличивается до количества, эквивалентного 200–400 мг гидрокортизона (50–100 мг преднизона), за 24-часовой период. Концентрация кортизола обычно достигает максимума в течение первых 24 ч с момента выполнения операционного разреза и возвращается к исходному через 72 ч при отсутствии факторов, усиливающих послеоперационный стресс.

17. Что вызывает надпочечниковую недостаточность в околооперационный период?

Экзогенные кортикостероиды способны нарушить нормальную работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и уменьшить эндогенную экскрецию кортизола. При стрессе продукция гормонов надпочечником иногда не соответствует физиологическим потребностям, что приводит к гемодинамическим нарушениям, повышению температуры тела, тошноте и другим симптомам надпочечниковой недостаточности. Обязательным элементом предоперационного обследования должно быть определение степени риска возникновения надпочечниковой недостаточности.

18. Кого относят к группе повышенного риска возникновения надпочечниковой недостаточности?

1. Больных, ежедневно получающих преднизон в дозах выше физиологических (> 10 мг) в течение более 1 нед за 12 мес перед операцией.
2. Больных, чрезмерно использующих ингаляторы с кортикостероидами для лечения воспалительного заболевания легких.
3. В редких случаях больных, которым проводилось внутрисуставное введение кортикостероидов.

19. Какие исследования в предоперационный период проводят больным с повышенным риском надпочечниковой недостаточности?

Простым и надежным методом оценки способности надпочечника реагировать на стресс является тест стимуляции препаратом Cortrosyn (косинтропином). После измерения исходной концентрации кортизола, 25 единиц Cortrosyn (аналога АКТГ) вводят внутривенно; содержание кортизола оценивают через 60 мин. В условиях нормальной работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы исследуемая концентрация во время стимуляции превышает 20 мкг.

20. Как определить дозу стероидов, которую необходимо ввести при стрессе?
Основные принципы подбора дозы кортикостероидов у больных с повышенным риском надпочечниковой недостаточности приведены ниже. Поскольку риск передозировки минимален, а осложнения, которых при этом удается избежать, представляют угрозу для жизни, при расчете дозы кортикостероидов лучше ошибиться в большую сторону.

Большое хирургическое вмешательство:
100 мг гидрокортизона в/в перед доставкой в операционную, *затем*
100 мг гидрокортизона в/в каждые 6–8 ч × 3 дозы, *затем*
50 мг гидрокортизона в/в каждые 6–8 ч × 3 дозы, *затем*
25 мг гидрокортизона в/в каждые 6–8 ч × 3 дозы. Стоп!

Малое хирургическое вмешательство:
100 мг гидрокортизона в/в перед доставкой в операционную, *затем*
100 мг гидрокортизона в/в каждые 6–8 ч в течение 24 ч. Стоп!

Сложные схемы постепенного снижения дозы применять не нужно, за исключением тех случаев, когда послеоперационные осложнения увеличивают продолжительность стресса после хирургического вмешательства. Больным, получавшим стероиды внутрь до операции, можно возобновить их прием в обычных дозах по завершении приема препаратов по указанному протоколу. Эквивалентную дозу преднизона (перорально) можно назначать сразу же, как только пациент способен принимать препараты внутрь (1 мг преднизона = 4 мг гидрокортизона).

21. Назовите два микроорганизма, наиболее часто инфицирующие протез сустава во время операции.
Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*)
Эпидермальный стафилококк (*Staphylococcus epidermidis*)

22. В чем заключается стандартная антибиотикопрофилактика при операции по протезированию сустава?

- Цефазолин, 1 г в/в в течение 60 мин от момента разреза, затем каждые 4–8 ч на протяжении операции.
- Ванкомицин, 1 г в/в каждые 12 ч, у больных с аллергией к пенициллину.

Профилактическое введение антибиотиков не должно длиться дольше 48 ч после операции.

23. Показана ли антибиотикопрофилактика по схеме, описанной выше, у больного с протезированным суставом перед стоматологическими процедурами?
У хирургов-ортопедов, стоматологов и общепрактикующих врачей нет единого мнения по поводу целесообразности проведения антибиотикопрофилактики больным с протезированным суставом перед стоматологическими процедурами.

За:

1. Риск инфекции суставного протеза аналогичен таковому при протезировании клапана сердца, а в последнем случае профилактическое использование антибиотиков значительно снижает число осложнений после стоматологических вмешательств.

2. В экспериментах на животных подтвержден факт гематогенного обсеменения протезов суставов.

3. Описаны многочисленные случаи инфекции суставных протезов после стоматологических вмешательств.

4. Инфекция характеризуется тяжелыми последствиями, включающими удаление протеза, длительный сепсис и гибель больного.

5. Обязательное введение антибиотиков будет экономически эффективным, даже с учетом стоимости лечения побочных реакций лекарственных средств.

Против:

1. Риск инфекции суставного протеза после стоматологических вмешательств отличается от такового при протезировании клапана сердца; отсутствуют данные в пользу обязательной профилактики.

2. Доза микроорганизмов, использовавшаяся в экспериментах на животных, была большой (половина животных умерла от септицемии или шока) и не соответствующей временной бактериемии, вызываемой стоматологическими процедурами.

3. В обзоре описанных в литературе случаев инфекции суставных протезов после стоматологических вмешательств, Тин и Фергюсон сделали вывод, что лишь один или два эпизода соответствовали критериям, позволяющим установить причинную взаимосвязь, в то время как остальные случаи были неубедительными.

4. Возможность побочных реакций на антибиотики, в том числе анафилактического шока со смертельным исходом, представляет собой риск, значительно превышающий пользу от снижения числа инфекционных осложнений.

5. Обязательное введение антибиотиков всем пациентам, без предварительного отбора, не является экономически эффективным.

Я согласен с последним доводом против обязательного использования антибиотикопрофилактики. Однако установлено, что некоторые клинические факторы, в частности, анамнез РА, прием кортикостероидов, диабет и операции по замене протеза, увеличивают риск инфекции суставного протеза. Назначение антибиотиков больным этой категории, вероятно, окажется эффективным (без избыточного риска). Хотя убедительные данные в отношении выбора антибиотика отсутствуют, рациональным считается использование эритромицина, цефалексина или цефрадина — 1000 мг внутрь за 1 ч до и 500 мг через 4 ч после процедуры.

24. Назовите возможные варианты профилактики тромбоза глубоких вен у больных, подвергающихся операции протезирования сустава.

- Кумадин, 10 мг за день до операции, затем 5 мг в вечер операционного дня, далее дозирование по скользящей шкале с поддержанием величины протромбинового времени в пределах 16–18 с (INR 2–3) до выписки.
- Гепарин, 3500 ЕД подкожно перед операцией, затем по 3500 ЕД каждые 8 ч после операции, далее дозирование по скользящей шкале через 1 день с поддержанием частичного тромбопластинового времени на верхней границе нормы до момента выписки.
- Пневматические компрессионные устройства на нижних конечностях, постоянно до начала ходьбы или выписки.

На стадии эксперимента находится использование гепарина с низкой молекулярной массой.

25. Следует ли перед плановой операцией отменять цитотоксичные (базисные) препараты?

Прием большинства препаратов может быть продолжен в околооперационный период. В некоторых исследованиях указывается на необходимость отмены метотрексата за 1–4 нед до плановой операции. Такая стратегия представляется логичной, если на

протяжении этого времени активность заболевания удается подавить добавлением НПВС или преднизона в малой дозе. Я рекомендую прекращение приема метотрексата в течение 1 нед до и 1 нед после операции.

Данные и рекомендации в отношении приема базисных препаратов в околооперационном периоде

ПРЕПАРАТ	МИШЕНИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ	УВЕЛИЧЕНИЕ РИСКА ИНФЕКЦИИ	ЗАМЕДЛЕНИЕ ЗАЖИВЛЕНИЯ РАНЫ	РЕКОМЕНДАЦИИ
Гидроксихлорохин	Сетчатка	Нет данных, маловероятно	Нет данных, маловероятно	Продолжать, если пациент принимает пищу
Препараты золота внутрь	Желудочно-кишечный тракт, кроветворная система, почки, редко — печень	Нет данных	Нет данных	Продолжать, если пациент принимает пищу
Препараты золота внутримышечно	Кроветворная система, почки, легкие, кожа, печень	Нет данных	Нет данных	Продолжать
Пеницилламин	Кроветворная система, почки, легкие, редко — миастения	Нет данных	Данные противоречивы	Отменить на 1–2 нед (?)
Метотрексат	Печень, кроветворная система, легкие	Возможно	Возможно	Продолжать; если риск представляется большим, отменить за 1 нед до операции и возобновить через 1 нед после операции

Из: Sorokin R. Management of the Patient with Rheumatic Diseases Going to Surgery, Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 456; с разрешения.

26. У больного с РА на 4-й день после холецистэктомии возникли отечность, болезненность и увеличилась локальная температура над коленным суставом. Следует ли выполнять артроцентез?

Да. Острый воспалительный процесс в суставе в послеоперационный период всегда требует аспирации для исключения инфекционного артрита. Указанные проявления не следует изначально рассматривать как обострение РА, особенно если процесс в пораженном суставе не соответствует активности заболевания в целом.

27. У больного с хронической тофусной подагрой в послеоперационном периоде внезапно появляется боль и отечность в области левого коленного сустава. При аспирации обнаружены игольчатой формы кристаллы с отрицательным лучепреломлением. Можно ли быть уверенным в диагнозе острого подагрического артрита?

Пока нет. У больного с хронической подагрой кристаллы мочевой кислоты могут выявляться при аспирации синовиальной жидкости из сустава без местных явлений воспаления. Поэтому в рассматриваемом случае их наличие не является достаточным для постановки диагноза. С учетом того, что инфекционный артрит и подагра могут сосуществовать, необходимо обязательно провести микроскопию с окраской по Граму и посев синовиальной жидкости.

28. Назовите предрасполагающие факторы возникновения подагры в послеоперационном периоде.

Дегидратация

Повышенная продукция мочевой кислоты вследствие распада аденозинтрифосфата (утилизации энергии) во время операции

Прием лекарственных средств (мочегонных, гепарина, циклоспорина)

Минимальная травма сустава во время операции и транспортировки

Инфекции

Избыточное парентеральное питание

Операционный стресс

29. Каковы варианты лечения острого подагрического артрита в послеоперационный период, если больному запрещен прием препаратов внутрь?

- Индометацин, 50 мг три раза в день через назогастральный зонд или в свечах ректально.
- Колхицин, 2 мг в 20 мл физиологического раствора, в/в введение в течение 20 мин. Можно повторять в дозе 1 мг каждые 6 ч дважды. (Прием колхицина внутрь запрещен в течение 7 дней после внутривенного введения.) Дозу колхицина уменьшают, если имеется патология печени или почек.
- АКТГ, 20 ЕД внутривенно медленно или 40 ЕД внутримышечно.
- Триамцинолона ацетонид, 40 мг внутримышечно.
- Триамцинолон в специальной форме вводится в сустав, если исключен инфекционный артрит.

Избранная литература

Antimicrobial prophilaxis in surgery. Med. Lett. Drugs Ther., 34: 5–8, 1992.

Connelly C. S., Panush R. S. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs be stopped before elective surgery? Arch. Intern. Med., 151: 1963–1966, 1991.

Dockery K. M., Sismanis A., Abedi E. Rheumatoid arthritis of the larynx: The importance of early diagnosis and corticosteroid therapy. South Med. J., 84: 95–96, 1991.

Goldman D. R. Surgery in patients with endocrine dysfunction. Med. Clin. North Am., 71: 499–509, 1987.

Merli G. J., Weitz H. H. (eds). Medical Management of the Surgical Patient. Philadelphia, W. B. Saunders, 1992.

Schneller S. Medical considerations for perioperative care for rheumatoid surgery. Hand Clin., 5: 115–126, 1989.

Segreti J. The role of prophylactic antibiotics in the prevention of prosthetic device infections. Infect. Dis. Clin. North Am., 3: 357–370, 1989.

Sorokin R. Management of the patient with rheumatic diseases going to surgery. Med. Clin. North Am., 77: 453–464, 1993.

Thyne G. M., Ferguson J. W. Antibiotic prophylaxis during dental treatment in patients with prosthetic joints. J. Bone Joint Surg. Br., 73B: 191–194, 1991.

White R. H. Preoperative evaluation of patients with rheumatoid arthritis. Semin. Arthritis Rheum., 14: 287–299, 1985.

IV. Системные заболевания соединительной ткани

Мне страшно: волк терзает меня изнутри.
Из письма Флэннери О'Коннор, страдающей системной красной волчанкой, к сестре Мариэлле Гейбл, 5 июля 1964 г.

P. S. Молитвы вознесены. Я устала болеть.
Из письма Флэннери О'Коннор к Луизе Эббот, 28 мая 1964 г.

ГЛАВА 19. РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

James O'Dell, M.D.

1. Дайте определение ревматоидного артрита.

Ревматоидный артрит (РА) — это хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся симметричным поражением суставов. При РА первично поражается синовиальная оболочка сустава, в которой протекают процессы воспаления. Синовиальные клетки активно пролиферируют, образуя агрессивную грануляционную ткань — **паннус**, которая в процессе роста разрушает костную, хрящевую ткани и связки, что приводит к деструкциям и деформациям сустава. Обычно при РА, кроме поражения суставов, наблюдаются и другие проявления заболевания; в сыворотке крови обнаруживается ревматоидный фактор, однако артрит все же является главным симптомом болезни.

2. Перечислите диагностические критерии РА.

К критериям ревматоидного артрита, пересмотренным в 1987 г., относятся:

1. Утренняя скованность в суставах и вокруг них длительностью не менее 1 ч до максимального улучшения состояния.
2. Отечность (артрит) по меньшей мере в трех суставных зонах.
3. Отечность (артрит) по меньшей мере в одной из суставных зон (проксимальные межфаланговые (ПМФ), пястно-фаланговые (ПФ) или лучезапястные суставы).
4. Симметричность артрита.
5. Подкожные узелки.
6. Ревматоидный фактор в сыворотке крови.
7. Изменения на рентгенограммах кистей и лучезапястных суставов (эрозии или значительный суставной остеопороз в пораженных суставах).

Критерии с первого по четвертый должны присутствовать не менее 6 нед.

Диагноз РА ставится при наличии не менее чем четырех критериев. Чувствительность этих критериев составляет 92 %, а специфичность — 89 %. Эти данные получены в результате сравнения их достоверности в группе больных РА и контрольной группе людей, страдающих другими ревматическими заболеваниями.

Необходимо подчеркнуть, что первые пять критериев выявляются при врачебном осмотре. Таким образом, диагностика РА основана преимущественно на клинических данных. Подавляющее число пациентов с РА страдают симметричным полиартритом мелких суставов кистей (ПМФ, ПФ), лучезапястных, а также плюснефаланговых суставов. Более чем у 85 % больных в сыворотке крови находят ревматоидный фактор (титр ≥ 1 : 160), и у большинства пациентов в течение первых двух лет от начала заболевания развиваются костные эрозии около мелких суставов.

3. Какие заболевания следует исключить, прежде чем поставить больному диагноз ревматоидного артрита?

Часто встречающиеся заболевания

Серонегативные спондилоартропатии
Заболевания соединительной ткани (ЗСТ, СКВ, склеродермия, полимиозит, васкулит, смешанное ЗСТ, ревматическая полимиалгия)
Полиартрит при подагре
Пирофосфатная артропатия
Остеоартрит
Вирусная инфекция (парвовирусная, краснуха, гепатит В и др.)
Фибромиалгия

Менее часто встречающиеся заболевания

Гипотиреоз
Подострый бактериальный эндокардит
Гемохроматоз
Гипертрофическая легочная остеоартропатия
Гиперлипидемия (типы II, IV)
Гемоглобинопатии
Возвратный полихондрит
Ревматическая лихорадка
Саркоидоз
Болезнь Лайма
Амилоидная артропатия

Редко встречающиеся заболевания

Семейная средиземноморская лихорадка
Мультицентрический ретикулогистиоцитоз
Болезнь Уиппла
Ангиоиммунобластная лимфаденопатия

Клиницисту необходимо помнить, что пациент может страдать другим заболеванием (не РА), особенно если у него имеются несимметричное поражение суставов или артрит крупных суставов; или вовлечены суставы позвоночника; или есть заболевание почек; или не обнаружены ревматоидный фактор, лейкопения, гипокомплементемия в анализах крови; или на рентгенограммах отсутствуют эрозии костной ткани спустя много месяцев от начала заболевания.

4. Расскажите об эпидемиологии РА.

- *Расы.* Распространенность заболевания среди представителей различных рас одинакова.
- *Пол.* Женщины болеют чаще мужчин в 3 раза.
- *Возраст.* Средний возраст начала заболевания — 35–45 лет.

- Болеет около 1 % населения США. Распространенность заболевания повышается с увеличением возрастного показателя.

5. Какова роль наследственности в развитии РА?

У больных РА нередко наблюдается наличие HLA-DR4 и в меньшей степени HLA-DR1. Свыше 90 % больных имеют один из этих HLA-антигенов, особенно часто они обнаруживаются у тех пациентов, у которых заболевание протекает в тяжелой форме (с внесуставными проявлениями, необходимостью протезирования суставов и пр.). Наиболее тяжелое течение болезни отмечается у людей, гомозиготных или гетерозиготных по названным аллельным генам.

Однако HLA-DR4 выявляется у 20–30 % людей в общей популяции, поэтому нельзя объяснить патогенез РА только генетическими факторами. Для развития заболевания требуется воздействие еще каких-то (пусковых) факторов. Каких именно, пока неясно. В настоящее время данная проблема активно изучается.

6. Опишите начало РА.

Начало РА обычно или подострое (20 %), или постепенное (70 %), с артритическим болевым синдромом, отечностью и скованностью суставов; количество пораженных суставов увеличивается на протяжении нескольких недель и даже месяцев. Примерно у 10 % больных дебют РА острый, а у некоторых наблюдается лишь периодические эпизоды возобновления симптоматики, которые затем перерастают в хроническое заболевание.

7. Какие суставы обычно поражаются при РА?

Суставы, наиболее часто поражаемые при РА (%)

Пястно-фаланговые	90–95
Лучезапястные	80–90
Проксимальные межфаланговые	65–90
Коленные	60–80
Плюснефаланговые	50–90
Плечевые	50–60
Голеностопные/таранно-пяточные	50–80
Суставы шейного отдела позвоночника (особенно C_{I-II})	40–50
Тазобедренные	40–50
Локтевые	40–50
Височно-челюстные	20–30

Для ранней стадии болезни особенно характерно поражение пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, лучезапястных и плюснефаланговых суставов. Крупные суставы вовлекаются в процесс позднее. В начале заболевания возможно развитие олигоартрита (воспаление 2–4 суставов), который в течение нескольких недель или месяцев постепенно переходит в полиартрит с **симметричным** повреждением суставов.

Поражение тораколюмбального отдела позвоночника, крестцово-подвздошных сочленений или дистальных межфаланговых суставов для РА нехарактерно; в этом случае необходимо уточнить диагноз. Так, при поражении крестцово-подвздошных сочленений следует подозревать серонегативную спондилоартропатию. Вовлечение в процесс дистальных межфаланговых суставов типично для артрита при псориазе, а поражение поясничного отдела позвоночника и дистальных межфаланговых суставов наблюдается, как правило, при остеоартрите.

8. Что подразумевают под "симметричным поражением суставов"?

Симметричность означает поражение одноименных суставов с обеих сторон. Кроме того, при РА в процесс вовлекается весь сустав целиком, в отличие от остеоартрита, когда страдают только те участки, которые более всего подвергаются механическим нагрузкам.

9. Что такое паннус?

Первичный очаг воспалительного процесса при РА локализован в синовиальной оболочке сустава. Воспалительный инфильтрат состоит из мононуклеарных клеток, в основном Т-лимфоцитов, а также активированных макрофагов и плазматических клеток, некоторые из них вырабатывают ревматоидный фактор. Синовиальные клетки усиленно пролиферируют, синовиальная оболочка набухает, утолщается, образует выросты в подлежащие ткани. Такая синовиальная оболочка называется паннусом; она обладает способностью прорастать в костную и хрящевую ткани, приводя к разрушению структур сустава.

Важно отметить, что в синовиальной оболочке полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЯЛ) практически не встречаются, в то время как в синовиальной жидкости они преобладают. Протеолитические ферменты нейтрофилов также способствуют разрушению суставного хряща.

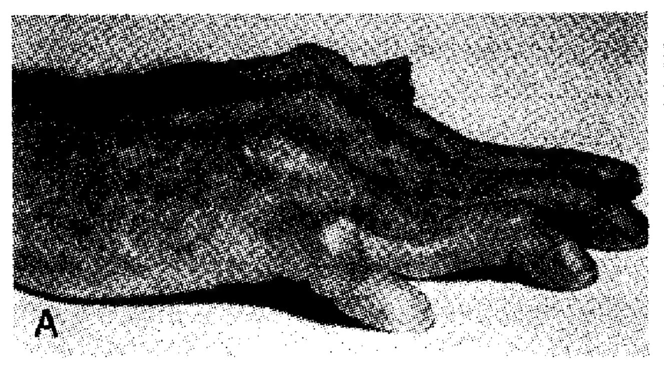
10. Перечислите наиболее частые деформации кистей рук при РА.

Веретенообразная припухлость — синовит проксимальных межфаланговых суставов, приобретающих при этом форму веретена.

Деформация типа "бутоньерки" ("петлицы") — стойкое сгибание проксимального межфалангового сустава и разгибание дистального межфалангового сустава, вызванные слабостью центральных волокон сухожилия разгибателя и смещение боковых волокон этого разгибателя в ладонную сторону; в результате палец как будто продевается в петлицу.

Деформация типа "лебединой шеи" — развившиеся за счет стойкого сокращения мышц-сгибателей пястно-фаланговых суставов их контрактуры, а также переразгибание в проксимальных межфаланговых и сгибание в дистальных межфаланговых суставах.

Ульнарная девиация пальцев с неполными вывихами в пястно-фаланговых суставах.





А. Деформации пальцев по типу "лебединой шеи" (II–IV пальцы) и по типу "бутоньерки" (V палец).
В. Ульнарная девиация пальцев (обратите внимание на ревматоидные узелки). (Из: Revised Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

11. Перечислите наиболее частые деформации стоп при РА.

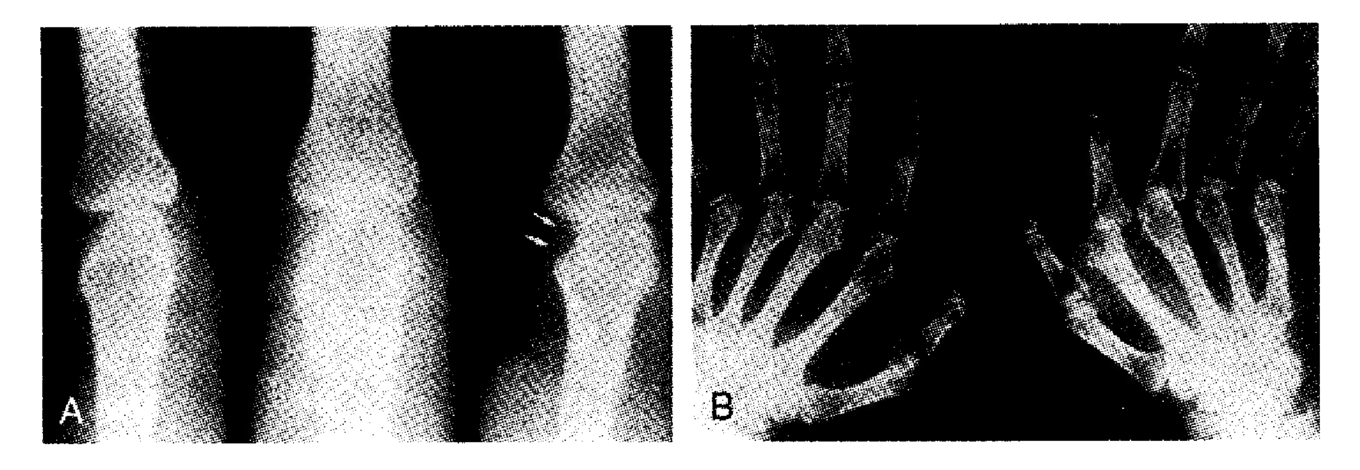
Воспалительный процесс в плюснефаланговых суставах приводит к подвывихам головок плюсневых костей и, в конце концов, к самой распространенной деформации пальцев ног у пациентов, страдающих РА,— "**пальцам в виде когтей**", или "**молоткообразным**" пальцам. У таких больных возникают проблемы, связанные с ношением обуви, поскольку они очень часто натирают кончики пальцев, что может вызвать образование мозолей или язв. Кроме того, фиброзно-жировые "подушки", которые в норме находятся под головками плюсневых костей, смещаются, обнажая последние. При этом процесс ходьбы сопровождается очень сильной болезненностью, на подошвенной поверхности дистальных фаланг развиваются омозолелости (больные сравнивают свои ощущения с ходьбой по острым камням). Вовлечение в процесс суставов плюсны обусловливает уплощение свода и вальгусную деформацию стопы.

12. Опишите рентгенологические признаки РА.

Чтобы их запомнить, используют аббревиатуру **ABCDE'S:**

A — нарушение *соответствия* (alignment) суставных поверхностей; без *анкилозов*;
B — *костная ткань* (bones): периартикулярный (юкстаартикулярный) остеопороз; без периостита или остеофитов;
C — *хрящевая ткань* (cartilage): одностороннее (симметричное) уменьшение суставной щели в суставах, подвергающихся механической нагрузке; без кальцификации хряща и мягких тканей;
D — *деформации* (deformities) (по типу "лебединой шеи", "бутоньерки", ульнарная девиация), поражение симметричное;
E — краевые *эрозии;*
S — *отечность мягких тканей* (soft-tissue swelling); узелки без кальциноза.

Рентгенологические изменения при РА развиваются в течение нескольких месяцев. На ранних стадиях обнаруживается периартикулярный остеопороз, усиливающийся со временем. Эрозии костной ткани наблюдаются в основном по краям мелких суставов. Позднее возникают сужение суставной щели и деформации.



А. Образование костных эрозий пястно-фалангового сустава (*стрелки*). **В.** Эрозии пястно-фаланговых суставов, сужение суставных щелей, ульнарная девиация пальцев. (Из: Revised Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

13. Перечислите типичные изменения состава синовиальной жидкости при РА.

Синовиальная жидкость имеет воспалительный характер, число лейкоцитов колеблется от 5000 до 50 000/мм^3. Типичен нейтрофилез выше 50 %. Концентрация белка увеличивается, а содержание глюкозы снижается и составляет 40–60 % от концент-

рации глюкозы в крови. Синовиальная жидкость не содержит кристаллов и бактерий. К сожалению, специфических симптомов, указывающих на наличие РА, нет.

14. Сравните рентгенографические признаки РА и остеоартрита (ОА).

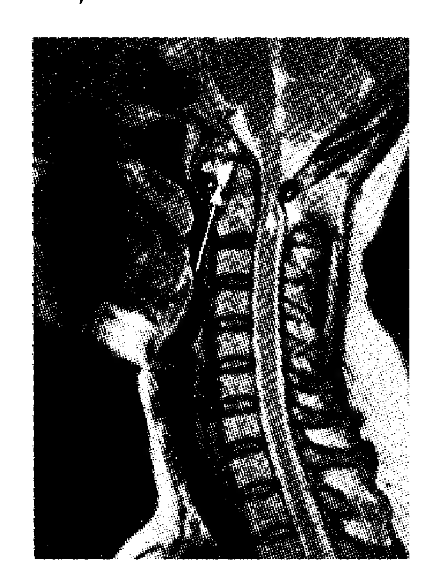
ПРИЗНАК	РА	ОА
Остеосклероз	±	++++
Остеофиты	±	++++
Остеопороз	+++	0
Симметричность поражения	+++	+
Эрозии	+++	0
Субхондральные полости	++	++
Сужение суставной щели	+++	+++

15. Каким образом при РА поражаются суставы шейного отдела позвоночника?

Поражения шейного отдела позвоночника отмечаются у 30–50 % больных РА. В процесс вовлекаются суставы любого уровня, но чаще всего — уровня C_{I-II}. Поскольку артриты межпозвоночных суставов приводят к нестабильности этого отдела позвоночника с вероятностью смещения позвонков, очень важно перед хирургическим вмешательством, требующим интубации больного, провести рентгенографическое исследование. Возможные проявления поражения шейного отдела позвоночника следующие:

Поражение на уровне C_{I-II} (атланто-осевого сустава) (20–40 % больных):

- Передний подвывих в атланто-осевом суставе, при этом промежуток между зубовидным отростком второго позвонка и передней дугой атланта увеличивается до 3 мм и более. Пролиферация синовиальных клеток вокруг зубовидного отростка приводит к слабости и разрывам поперечной связки атланта и крыловидных связок, которые удерживают суставные поверхности зубовидного отростка и передней дуги атланта в правильном положении.
- Вертикальный подвывих в атланто-осевом суставе возникает из-за разрушения боковых сочленений между C_I и C_{II}. В этом случае дуга атланта отклоняется книзу, а зубовидный отросток смещается кверху. Смещенный зубовидный отросток может сдавить ствол мозга; и хотя данное осложнение наблюдается менее чем в 5 % случаев, оно имеет очень плохой неврологический прогноз.



При МРТ шейного отдела позвоночника видно образование паннуса в атланто-осевом суставе (*длинная стрелка*) и сдавление спинного мозга зубовидным отростком (*короткая стрелка*)

- Латеральный (ротационный) подвывих в атланто-осевом суставе развивается вследствие разрушения одного из боковых сочленений между C_I и C_{II}, приводящего к ротации C_I относительно C_{II} и к наклону головы.
- Задний подвывих в атланто-осевом суставе.

Подвывихи нижележащих шейных позвонков (10–20 % больных):

- Подвывихи нижележащих шейных позвонков, иногда множественные, вызывающие поражение по типу "лестницы". В процесс вовлекаются межпозвоночные суставы, чаще всего на уровне C_{II-III} и C_{III-IV}.
- Эрозии замыкающих пластинок позвонков и сужение межпозвоночных пространств. Ревматоидный дисцит возникает вследствие врастания паннуса в диск через сочленение Лушка.

16. Что можно обнаружить при клиническом анализе крови у больного РА?

У большинства пациентов в активной фазе заболевания развивается анемия, сопутствующая хроническому воспалительному процессу. Степень тяжести анемии зависит от активности процесса и при успешном лечении РА уменьшается. Количество тромбоцитов в крови, как правило, повышено и также соответствует тяжести основного заболевания. Число лейкоцитов и лейкоцитарная формула обычно в пределах нормы, но при синдроме Фелти наблюдается лейкопения.

17. Какие лабораторные исследования отражают степень активности патологического процесса?

О степени активности заболевания судят по выраженности **анемии** и **тромбоцитоза**. Однако лучшие ее показатели — **величина СОЭ** и **уровень С-реактивного белка**. Для текущего наблюдения за пациентами с РА выбирают один из этих показателей, помня, однако, при этом, что оба они весьма неспецифичны.

18. Что такое ревматоидный фактор? Как часто он обнаруживается у пациентов с РА?

РФ — это набор антител к Fc-фрагменту молекулы IgG. РФ может принадлежать к любому изотипу (IgM, IgG, IgA, IgE), но все они воспринимают IgG в качестве антигена. Как показали лабораторные исследования, большинство РФ относятся к изотипу IgM. Предполагается, что РФ вырабатываются в организме человека с целью удаления иммунных комплексов, циркулирующих в крови. Таким образом, при многих заболеваниях, в основе которых лежит хроническое воспаление, в сыворотке крови обнаруживается РФ. Приблизительно 70 % больных РА имеют РФ в самом начале заболевания и еще 10–15 % (всего 85 %) становятся РФ-позитивными в первые 2 года от начала заболевания.

19. Как влияет наличие РФ на течение заболевания?

Наличие РФ предрасполагает к более тяжелому течению заболевания с внесуставными проявлениями (подкожные узелки) и повышенной летальностью.

20. Обнаруживаются ли у больных РА антинуклеарные антитела (АНА)?

Приблизительно у 25 % пациентов с РА в сыворотке крови определяются АНА, но эти антитела не типируются антигенами, использующимися в стандартном исследовании соотношения типов антинуклеарных антител (SS-A, SS-B, Sm, рибонуклеопротеин, ДНК). Пациенты, у которых обнаруживаются АНА, предрасположены к более тяжелому течению заболевания и имеют худший прогноз, чем АНА-негативные больные.

21. Изменяются ли при РА концентрации фракций комплемента в сыворотке крови?
Уровни С3, С4, и СН50 обычно в пределах нормы или немного повышены. Гипокомплементемия встречается редко и наблюдается только у пациентов с тяжелой формой васкулита, развивающегося при РА.

22. Перечислите некоторые внесуставные проявления РА.

Общие
- Лихорадка
- Лимфаденопатия
- Снижение массы тела
- Слабость

Кожные
- Пальмарная эритема
- Подкожные узелки
- Васкулит

Глазные
- Эписклерит
- Склерит
- Узелки на сосудистой оболочке и сетчатке

Гистологические
- Синдром Фелти
- Синдром больших гранулярных лимфоцитов
- Лимфомы

Легочные
- Плеврит
- Узелки
- Интерстициальный фиброз
- Облитерирующий бронхиолит
- Артериит

Сердечно-сосудистые
- Перикардит
- Миокардит
- Васкулит коронарных сосудов
- Узелки на клапанах сердца

Нервно-мышечные
- Ущемление нервов
- Периферическая нейропатия
- Множественный мононеврит

Другие
- Синдром Шегрена
- Амилоидоз

23. Как часто у пациентов с РА развиваются лихорадка и лимфоаденопатия?
Такие проявления заболевания наблюдаются редко и только у больных с тяжелой степенью активности процесса. Наличие данных симптомов позволяет предположить инфекционное заболевание или опухоль лимфоидной ткани.

24. Что такое ревматоидные узелки? Где они располагаются?
Ревматоидные узелки — это подкожные узелки, гистологически представленные областью фибриноидного некроза, окруженной зоной вытянутых гистиоцитов ("палисад") и слоем клеток соединительной ткани по периферии узелка. Они встречаются у 20–35 % больных РА, обычно РФ-позитивных и с тяжелым течением заболевания. Типичная локализация — локтевой сустав и разгибательная поверхность предплечья; также они встречаются около других суставов и в местах давления. Узелки часто появляются в период обострения заболевания и исчезают по мере улучшения состояния. Терапия метотрексатом вызывает усиленное образование узелков у некоторой части больных, даже при хорошем ответе на проводимое лечение.

25. О каких заболеваниях следует думать при наличии у больного подкожных узелков и артрита?
- Ревматоидный артрит
- Тофусная подагра
- Амилоидоз
- Саркоидоз
- Ксантоматоз
- СКВ (редко)
- Ревматическая лихорадка (редко)

26. Какие заболевания кожи способны вызвать поражения, сходные с ревматоидными узелками?

Кольцевидная гранулема. Ее проявления называют "доброкачественными" ревматоидными узелками. У людей с кольцевидной гранулемой не бывает артрита и в сыворотке крови не обнаруживается РФ.

27. У каких пациентов чаще развиваются внесуставные проявления?

У пациентов, имеющих HLA-DR4 или РФ. Для врача-клинициста очень важно исключить другие причины внесуставных проявлений (инфекции, злокачественные опухоли, побочные действия лекарств), прежде чем относить их к проявлениям РА, особенно если у пациента не обнаруживается РФ в сыворотке крови.

28. Какие поражения глаз наблюдаются при РА?

У больных РА встречаются эпискleриты и склериты как внесуставные проявления заболевания. Длительно текущий воспалительный процесс в склере приводит к истончению и очаговому разрушению ткани склеры (*scleromalacia perforans*). Симптом сухости слизистых оболочек, или "сухих глаз", часто служит признаком сопутствующего синдрома Шегрена.

29. Каковы поражения легких при РА?

Плеврит. Экссудативный плеврит может стать одним из ранних проявлений РА. В выпоте находят лейкоциты; содержание белка в нем увеличено. Активность лактатдегидрогеназы выше, а концентрация глюкозы ниже, чем в сыворотке крови. Экссудат имеет кислую реакцию. Необходимо помнить о возможности развития плеврита вследствие присоединения инфекции.

Ревматоидные узелки. Количество их в легких варьирует от одного до нескольких десятков; они могут разрушаться с образованием небольших полостей или подвергаться обратному развитию. Синдром Каплана с множественным узелковым поражением легких встречается у шахтеров.

Интерстициальный фиброз. Фиброзирующий альвеолит у больных РА наблюдается часто, но клиническая симптоматика и прогрессирование процесса представлены менее чем в 10 % случаев. У больных нарастает одышка, выслушиваются хрипы Велькро, а на рентгенограммах выявляется фиброз легочной ткани, преимущественно в нижних долях.

Облитерирующий бронхиолит. Пациенты жалуются на одышку; на рентгенограммах определяется повышенная воздушность легочной ткани; исследование функции внешнего дыхания показывает обструкцию на уровне мелких бронхов. Состояние больных быстро ухудшается. Развитие данного заболевания связывают с терапией пеницилламином.

30. Почему в плевральном экссудате выявляется низкая концентрация глюкозы?

За счет нарушения активного транспорта глюкозы через плевру в экссудат.

31. Каковы клинические проявления поражения сердца при РА?

Перикардит:	боль (1 % больных РА); тампонада сердца (редко); слипчивый перикардит (редко).
Узелки:	нарушение проводимости; поражение клапанов.
Коронарные артерии:	инфаркт миокарда.
Миокардит:	недостаточность кровообращения.

Перикардит — наиболее частое поражение сердца при РА. Экссудативный перикардит, протекающий бессимптомно, обнаруживается с помощью эхокардиографии у 50 % больных РА. Количество выпота в перикарде редко достигает того уровня, чтобы вызвать тампонаду, но с течением времени может сформироваться слипчивый перикардит. Образование ревматоидных узелков в тканях сердца приводит к развитию нарушений проводимости и недостаточности клапанов сердца.

32. Какие типы васкулитов встречаются при РА?

Как правило, васкулиты встречаются у больных с выраженными признаками поражения суставов, высоким титром РФ, узелками и значительной длительностью течения заболевания.

Типы васкулитов:

- **лейкоцитокластический васкулит.** Обычно проявляется как геморрагическая сыпь, выступающая над поверхностью кожи ("пальпируемая пурпура"). В основе данного типа изменений лежит воспаление посткапиллярных сосудов — венул;
- **васкулит мелких артерий.** Проявляется мелкими инфарктами мягких тканей кончиков пальцев; часто сочетается с умеренной периферической сенсорной нейропатией, вызванной васкулитом *vasa nervorum*;
- **васкулит средних артерий.** Клинические проявления похожи на таковые при узелковом периартериите и представлены артериитом висцеральных артерий, множественным мононевритом и сетчатым ливедо;
- **гангренозная пиодермия.**

33. На основании каких трех клинических признаков ставится диагноз синдрома Фелти?

Триада Фелти включает ревматоидный артрит, спленомегалию и лейкопению. Синдром Фелти развивается у РФ-позитивных больных с ревматоидными узелками и другими внесуставными проявлениями. Почти все пациенты имеют HLA-DR4. Снижается количество лейкоцитов, особенно нейтрофилов ($< 2000/мм^3$). Основные осложнения синдрома Фелти — присоединение инфекции и хронические, плохо поддающиеся терапии язвы голеней. Тяжелые инфекционные осложнения возникают при нейтропении $< 100/мм^3$. Также не исключено появление тромбоцитопении.

Большинство пациентов с синдромом Фелти не нуждаются в расширении уже проводимой терапии суставного синдрома. Однако если больной предрасположен к тяжелым рецидивирующим инфекционным заболеваниям или у него развиваются хронические язвы голеней, не поддающиеся терапии, то в таких случаях показана спленэктомия. К сожалению, и после спленэктомии могут сохраняться нейтропения и склонность к рецидивирующим инфекциям.

34. Какие другие клинические проявления часто встречаются у больных РА?

Синдром Шегрена. Вторичный синдром Шегрена с сухостью слизистых оболочек глаз и рта возникает более чем у 20–30 % больных РА. У них, как правило, не обнаруживаются антитела к SS-A и SS-B, как при первичном синдроме Шегрена.

Амилоидоз. Вторичный амилоидоз (АА-тип амилоида) диагностируется более чем у 5 % больных РА. Он развивается при длительно текущем, плохо поддающемся терапии или нелеченом РА. Основное проявление амилоидоза — нефротический синдром.

Остеопороз. Наблюдается у подавляющего большинства больных РА; степень остеопороза зависит от тяжести течения заболевания, степени обездвиженности по-

раженных суставов и принимаемых лекарственных препаратов. При длительном течении заболевания нередко происходят спонтанные переломы позвоночника, крестца и других костных структур.

Компрессионная нейропатия. Чаще всего представлена сдавлением срединного нерва (синдром запястного канала), заднего большеберцового нерва (синдром предплюсневого канала), локтевого нерва (кубитальный синдром) и заднего межкостного нерва (веточки лучевого нерва).

Поражение гортани. Артрит перстнечерпаловидных суставов проявляется болевым синдромом, дисфагией, охриплостью голоса, реже — стридорозным дыханием.

Поражение слуховых косточек. Шум в ушах, снижение слуха.

Поражение почек и желудочно-кишечного тракта. Диагностируется редко. Обычно патология со стороны почек и ЖКТ (почечная недостаточность или кровоточащие язвы желудка) обусловлена приемом НПВС. Терапия другими лекарственными средствами (например препаратами золота или пеницилламином) может привести к мембранозной нефропатии с выраженной протеинурией.

35. Существует ли у больных РА повышенный риск инфицирования суставов?

К сожалению, да. Патологически измененные суставы склонны к инфицированию, а у больного РА их множество. Если пациент жалуется, что у него один или два сустава более отечные, красные и горячие на ощупь, врачу следует подумать о вторичном их инфицировании. Кроме того, часто происходит инфицирование сустава после его протезирования. Самый частый возбудитель — *Staphylococcus aureus.*

36. Какие особенности течения РА свидетельствуют о его возможном тяжелом течении и неблагоприятном прогнозе?

1. Генерализованный полиартрит с поражением крупных и мелких суставов (всего более 10–20 суставов).
2. Внесуставные проявления заболевания, особенно узелки и васкулиты.
3. Постоянно ускоренная СОЭ или повышенная концентрация С-реактивного белка в сочетании с активным синовитом.
4. Наличие РФ.
5. Выявление костных эрозий на рентгенограммах в течение первых двух лет болезни.
6. Наличие HLA-DR4.
7. Уровень образования — менее 11 классов (США).
8. Оценка здоровья выше одного балла по опроснику оценки здоровья (HAQ).

37. Какова тактика ведения больного на начальном этапе?

Подход к лечению больных РА резко изменился за последнее десятилетие. Стало ясно, что прежние методы ведения подобных пациентов были не совсем верными, поскольку отдаленные результаты оказались плохими. У больных РА необходима активная терапия уже в самом начале (т. е. в первые месяцы начала заболевания). Промедление в лечении ухудшает прогноз.

Большинство пациентов, страдающих РА, или даже не все они сразу должны получать симптоматическую терапию НПВС. Многим требуется назначение низких доз преднизолона (≤ 5–7,5 мг/сут). Физиотерапию, трудотерапию, отдых, обучение пациента и препараты кальция для профилактики остеопороза также необходимо включать в начальный курс лечения РА (глава 90).

6 Зак. 3514

38. Что делать, если лечение НПВС не дает эффекта?

Больные с умеренной степенью активности процесса, не отвечающие на симптоматическую терапию НПВС, так же как и пациенты с неблагоприятными прогностическими факторами, являются кандидатами на терапию базисными антиревматическими средствами (БАРС). Гидроксихлорохин, миноциклин и сульфасалазин используются в лечении больных со средней тяжестью заболевания, так как обладают наименее токсичными свойствами, хотя и уступают по эффективности другим препаратам. Метотрексат, препараты золота для внутримышечного введения и пеницилламин (реже) применяются при более агрессивных формах заболевания. Азатиоприн, циклоспорин и комбинации БАРС (гидроксихлорохин–азульфидин–метотрексат, циклоспорин–метотрексат и др.) назначают при наиболее тяжелых формах РА или в случаях, когда другие методы лечения неэффективны. На сегодняшний день к комбинациям БАРС все чаще прибегают на ранних стадиях заболевания.

39. Какие клинические и лабораторные данные помогают оценить эффективность проводимой терапии?

1. Общее количество отечных и болезненных суставов.
2. Ощущения пациента во время болевого приступа (оцениваются по тестам-картинкам, основанным на сравнении).
3. Результаты опроса больного по тестам оценки здоровья — HAQ, AIMS (глава 17).
4. СОЭ или концентрация С-реактивного белка.
5. Общее самочувствие пациента.
6. Оценка состояния больного в целом по данным врачебного осмотра.

При эффективном лечении число болезненных и отечных суставов уменьшается по крайней мере на 20 % (и даже — на 50 %), и как минимум в трех из пяти оставшихся пунктов должны появиться данные, свидетельствующие об улучшении состояния больного.

40. Каков долговременный прогноз у больных РА?

РА — заболевание, которое укорачивает продолжительность жизни и приводит к серьезной инвалидизации больных. Почти 50 % пациентов в течение первых 10 лет от начала заболевания становятся инвалидами III или IV группы. Приблизительно 33 % больных РА, работающих к моменту начала заболевания, вынуждены оставить работу уже в последующие 5 лет. Кроме того, по сравнению с людьми того же пола и возраста, не страдающими РА, смертность больных РА выше в 2–2,5 раза. В целом РА сокращает продолжительность жизни пациентов на 5–10 лет. Больные с неблагоприятным прогнозом выявляются с помощью прогностических факторов (вопрос 36). Активная терапия БАРС в первые 10–20 лет заболевания уменьшает инвалидизацию на 30 %.

41. Каковы причины повышенной смертности у больных РА?

- Сердечно-сосудистые заболевания — 42 %. Однако их частота не выше, чем в общей популяции.
- Инфекции (особенно пневмонии) — 9 %. Развиваются в 5 раз чаще, чем в общей популяции.
- Рак и лимфопролиферативные заболевания — 14 %. Встречаются в 5–8 раз чаще, чем в общей популяции.
- Прочие, в том числе поражение почек вследствие амилоидоза; кровотечения из ЖКТ, вызванные терапией НПВС (4 %); непосредственно осложнения РА (5 %).

42. Что такое "серонегативный" РА?

Этот термин обозначает, что у данного пациента, которому поставлен диагноз РА, отсутствует РФ. В целом РФ-негативные больные имеют лучший прогноз и большую продолжительность жизни, у них реже развиваются внесуставные проявления. Кроме того, со временем у некоторых больных диагноз пересматривается в пользу какого-либо иного заболевания. Поэтому при ведении пациента с серонегативным РА необходимо иметь в виду возможное наличие у него псориазного артрита, волчаночного артрита, болезни отложения кристаллов, подагры, гемохроматоза или артрита другой, нежели РА, этиологии.

43. Что такое RS_3PE-синдром?

Это синдром, для которого типично острое начало с симметричным поражением мелких суставов кистей, запястий и сухожильных влагалищ сгибателей, с выраженным отеком тыла кисти (по типу "боксерской перчатки"). Могут поражаться и другие суставы. Синдром выявляется преимущественно у пожилых (в среднем 70 лет) белых мужчин (М : Ж как 4 : 1). Все больные серонегативны. Терапия салицилатами не дает эффекта, но при лечении малыми дозами преднизолона и гидроксихлорохина наблюдается хорошая динамика. Костных эрозий не бывает. Заболевание длится менее 36 мес и, в отличие от РА, не рецидивирует после прекращения приема препаратов.

Избранная литература

Bacon P. A. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 811–840.

Felson D. T., Anderson J. J., Boers M. et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 38: 727–735, 1995.

Fries J. F., Williams C. A., Morfeld D. et al. Reduction in long-term disability in patients with rheumatoid arthritis by disease-modifying antirheumatic drug-based treatment strategies. Arthritis Rheum., 39: 616–622, 1996.

Harris E. D. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 874–911.

Hochberg M. C., Chang R. W., Dwosh I. et al. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 35: 498–502, 1992.

Kirwan J. R. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 333: 142–146, 1995.

McCarty D. J., O'Duffy J. D., Pearson L., Hunter J. B. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS_3PE) syndrome. JAMA, 254: 2763–2767, 1985.

O' Dell J. R., Haire C. E., Erikson N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. N. Engl. J. Med., 334: 1287–1291, 1996.

Pincus T., Brooks R. H., Callahan L. F. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. Ann. Intern. Med., 120: 26–34, 1994.

Tilley B. C., Alarcon G. S., Heyse S. P. et al. Minocycline in rheumatoid arthritis. Ann. Intern. Med., 122: 81–89, 1995.

Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination therapy with cyclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 333: 137–141, 1995.

Wolfe F., Mitchell D. M., Sibley J. T. et al. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 37: 481–494, 1994.

ГЛАВА 20. СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА

Brian L. Kotzin, M.D.

1. Кто в основном болеет системной красной волчанкой?

Женщины в возрасте от 15 до 45 лет. Хотя СКВ встречается практически в любом возрасте, достоверное повышение заболеваемости отмечается среди женщин детородного возраста. В молодом и среднем возрасте соотношение женщин и мужчин, заболевших СКВ, составляет > 8 : 1, но в детском возрасте или после менопаузы соотношение уменьшается до 2 : 1. Это обстоятельство подтверждает предположение, что в возникновении и развитии СКВ определенная роль принадлежит половым гормонам (гипотеза, которая подтверждена экспериментально исследованиями моделей волчанки на животных). Подчеркнем, что хотя у мужчин заболевание развивается значительно реже, протекает оно столь же тяжело, как и у женщин. Кроме того, заболеваемость СКВ в США в 2–4 раза выше у чернокожего населения и людей испанского происхождения, нежели у белокожих.

2. Перечислите критерии диагностики СКВ.

Для установления диагноза СКВ по результатам клинического обследования необходимо наличие 4 из 11 критериев, выявляющихся последовательно или одновременно в течение любого периода наблюдения за больным.

КРИТЕРИЙ	ПРОЯВЛЕНИЯ
1. Высыпания на скулах и щеках	Фиксированная эритема, плоская или возвышающаяся над кожей, не затрагивающая носогубные складки
2. Дискоидные высыпания	Эритематозные приподнятые пятна с прилегающими чешуйками и фолликулярными пробками; со временем развиваются атрофические рубцы
3. Фотосенсибилизация	Кожные высыпания в результате повышенной реакции на солнечный свет
4. Изъязвления в полости рта	Изъязвления в полости рта и носоглотке, обычно безболезненные
5. Артрит	Неэрозивный артрит двух или более периферических суставов с болезненностью, припуханием или выпотом
6. Серозит	Плеврит — плевритические боли или шум трения плевры, выслушиваемый врачом, либо инструментальные доказательства плеврального выпота, *или*
	Перикардит — наличие его выявляется при ЭКГ или доказывается шумом трения перикарда, выслушиваемым врачом, или другими инструментальными подтверждениями перикардиального выпота

7. Поражение почек	Стойкая протеинурия более 0,5 г/сут или более 3+, если невозможно определить количество белка, *или*
	Цилиндры (эритроцитарные, содержащие гемоглобин, гранулярные, цилиндрические, смешанные)
8. Неврологические нарушения	Судороги, припадки — при отсутствии приема некоторых провоцирующих судороги препаратов или, если они не вызваны такими известными нарушениями метаболизма, как уремия, кетоацидоз, электролитный дисбаланс, *или*
	Психозы — при отсутствии приема провоцирующих психозы препаратов или таких нарушений метаболизма, как уремия, кетоацидоз, электролитный дисбаланс
9. Гематологические нарушения	Гемолитическая анемия — с ретикулоцитозом, *или*
	Лейкопения — менее 4000 клеток в 1 мкл, необходимо не менее двух исследований, *или*
	Лимфопения — менее 1500 клеток в 1 мкл, необходимо не менее двух исследований, *или*
	Тромбоцитопения — менее 100 000 в 1 мкл при отсутствии приема некоторых препаратов
10. Иммунологические нарушения	Положительный LE-тест, *или*
	Повышенные титры АТ к нативной ДНК, *или*
	АТ к Sm-антигену (антигену Смита), *или*
	ложноположительные реакции на сифилис, отмечаемые в течение не менее 6 мес. и подтвержденные реакцией иммобилизации *Treponema pallidum* или тестом флюоресцентной абсорбции трепонемных антител
11. Антинуклеарные антитела (АНА)	Повышенные титры АНА, выявляемые с помощью иммунофлюоресценции или другого эквивалентного метода в любое время и при отсутствии приема препаратов, способных индуцировать волчаночноподобный синдром

По: Tan E. M. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 25: 1271–1277, 1992.

3. Соответствуют ли диагностические критерии СКВ практике *диагностики* этого заболевания?

Данные критерии — весьма удобный инструмент для диагностики СКВ, однако необходимо учесть, что они разрабатывались скорее для научных исследований, а не для установления диагноза. Эти критерии недостаточно чувствительны для диагностики при легком течении заболевания или у пациентов на ранних стадиях болезни. Так, если у больного выявляются классическая эритема на скулах и высокий титр АНА, то у него наверняка СКВ (однако соответствия вышеизложенным критериям в этом случае нет). Аналогично, у пациента с гломерулонефритом, повышенным титром антител к ДНК и положительным тестом на АНА можно смело предполагать наличие СКВ.

4. Докажите, что на развитие СКВ влияют генетические факторы.

Наилучшим доказательством принадлежности СКВ к генетически детерминированным заболеваниям служат результаты исследований, продемонстрировавших увеличение частоты случаев СКВ в семьях пациентов с данным заболеванием. Так, если у одного из однояйцовых близнецов диагностирована СКВ, то риск заболеть ею для другого близнеца составляет 1 : 3 (24–60 %, по данным различных исследований); у разнояйцовых близнецов риск значительно снижается (~2–5 %). Однако по сравнению с таковым в общей популяции (~1 : 1000 для белых женщин) этот риск представляется высоким.

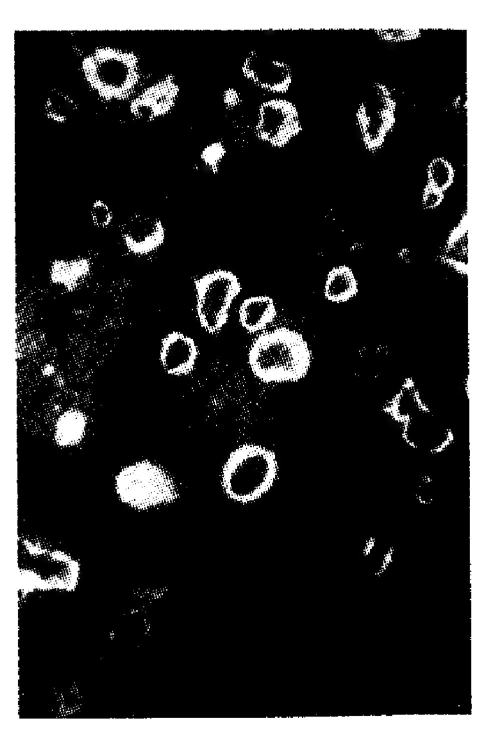
Исследования популяции показали, что предрасположенность к возникновению СКВ, как и других аутоиммунных заболеваний у людей, связана с определенными генами II класса гистосовместимости (HLA). Дополнительные подтверждения влияния генетических факторов получены на экспериментальных моделях волчанки у животных при исследовании инбредной линии мышей, у которых возможны выработка волчаноподобных антител и развитие клинической картины болезни.

5. Какие лабораторные данные наиболее информативны при СКВ?

Выявление АНА. Более чем 99 % больных СКВ имеют повышенные титры АНА в сыворотке крови, и это признано лабораторным маркером СКВ. Однако данный тест не является строго специфичным для СКВ.

6. Какой скрининг-тест на выявление АНА обычно проводится в клинической лаборатории?

Сегодня для выявления АНА чаще всего применяют метод непрямой иммунофлюоресценции. Сыворотка больного разводится и наносится на стекло с зафиксированными на нем либо отдельными клетками, либо кусочками ткани. После этого свободные антитела отмываются и в качестве второго реагента добавляются антитела к человеческим иммуноглобулинам, меченные флюоресцирующим веществом. Они связываются с антителами сыворотки пациента, которые прикрепились к структурам ядер клеток. Затем препарат рассматривают в люминесцентном микроскопе, где видно свечение ядер клеток. Результаты оцениваются как положительные или отрицательные и регистрируется наибольшее разведение (титр) сыворотки больного, при котором реакция еще остается положительной.



Метод непрямой иммунофлюоресценции. Положительная реакция — выявляется периферический тип ("ободок") свечения

Исследование начинают с разведения сыворотки 1 : 40, а для того чтобы считать тест положительным, необходимо разведение как минимум 1 : 80. Минимальное диагностическое разведение подбирается с таким расчетом, чтобы тест был положительным в контрольной группе здоровых людей менее чем в 5 % случаев. Но даже при использовании разведения более 1 : 80 из 40 пациентов с положительным результа-

том теста на АНА в среднем один человек будет страдать СКВ. Частота ложноположительных реакций также повышается по мере увеличения возрастного показателя.

В заключение исследования отмечают еще и тип свечения ядра: периферическое, диффузное, крапчатое или нуклеолярное. Периферическое (выявляющее антитела к дезоксинуклеопротеинам) свечение наиболее специфично для СКВ, в то время как крапчатое, чаще всего обнаруживаемое у больных СКВ и людей, страдающих другими заболеваниями, имеет наименьшее диагностическое значение. Тип свечения на сегодняшний день не так важен, поскольку при положительном результате теста на АНА определяется соотношение типов АНА, в том числе типов аутоантител, высокоспецифичных для СКВ.

7. Какие АНА имеют наибольшее значение для диагностики СКВ?

Скрининг-тест на АНА имеет низкую специфичность и бывает положительным при других ревматических и прочих заболеваниях, в основе которых лежит воспаление. Выявление определенных типов АНА, особенно антител к двуспиральной ДНК и к Sm-антигену, более значимо для диагностики СКВ. Чем выше концентрация антител к данным ядерным антигенам, тем больше вероятность наличия СКВ.

8. Перечислите типы антител, которые чаще всего обнаруживаются у больных СКВ? Каково их клиническое значение?

Типы аутоантител при СКВ и их клиническое значение

МИШЕНЬ ДЛЯ АУТОАНТИТЕЛ	КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
Двуспиральная ДНК	Высокоспецифична для СКВ Концентрация АТ находится в прямой зависимости от активности заболевания (особенно от тяжести волчаночного нефрита)
Односпиральная ДНК	Низкая диагностическая ценность
Гистоны (H1, H2A, H2B, H3, H4)	Выявляются при СКВ и лекарственной волчанке
Sm-антиген (Sn-рибонуклеопротеины B, B', D, E)	Высокоспецифичны для СКВ Связь с активностью заболевания не обнаружена
U1-РНП (РНП А, С, 70 кД)	Выявляются при смешанном заболевании соединительной ткани или перекрестном синдроме (если дополнительно не обнаруживаются антитела к Sm-антигену)
Ro/SS-A (белки массой 60 кД и 52 кД)	Обнаруживаются при волчанке новорожденных (вместе с антителами к SS-B/La), фотосенсибилизации, подострой кожной красной волчанке
La/SS-B (белок массой 48 кД)	Обнаруживаются при волчанке новорожденных (вместе с антителами к SS-A/Ro), вторично развивающемся синдроме Шегрена
Ku	Диагностически ценен при СКВ и перекрестных синдромах
Ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA/cycline)	Высокоспецифичен для СКВ
Рибосомальные белки Р	Высокоспецифичны для СКВ Создают свечение цитоплазмы при скрининг-диагностике Выявляются при психических расстройствах
Фосфолипиды	Ингибирование свертывания крови *in vitro* (люпусные антикоагулянты) Тромбозы Спонтанные аборты/внутриутробная смерть плода Неврологические расстройства (очаговая симптоматика) Тромбоцитопения

Антигены клеточных мембран	
Эритроциты	Гемолитическая анемия
Тромбоциты	Тромбоцитопения
Клетки нервной ткани	Неврологические расстройства (диффузное поражение нервной системы)

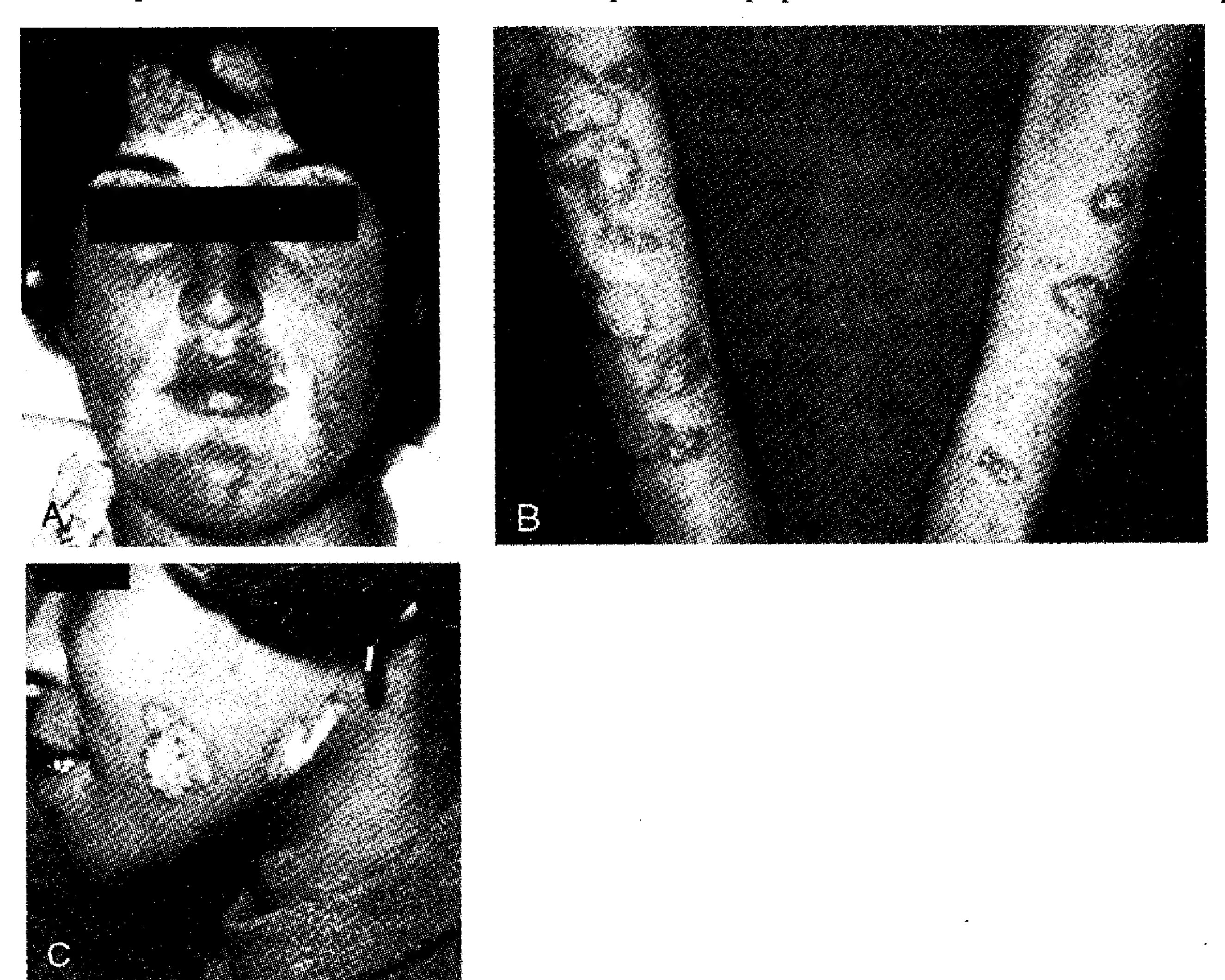
РНП — рибонуклеопротеин.

9. Опишите четыре типа поражения кожи при СКВ.

1. **Высыпания на скулах по типу "бабочки".** Высыпания являются типичным примером кожной реакции при фотосенсибилизации и свидетельствуют о наличии у больного системного заболевания. Очаги располагаются на щеках, распространяются на спинку носа; при этом носогубные складки не поражаются. Высыпания представлены эритематозными пятнами, плоскими или приподнятыми над поверхностью кожи. Очаги не оставляют рубцов после заживления.

2. **Множественные высыпания на коже вследствие фотосенсибилизации.** Многие остро развивающиеся поражения кожи при СКВ появляются вследствие фотосенсибилизации, поэтому локализуются на открытых участках тела. Эта сыпь идентична малярной сыпи; она проходит без образования рубцов.

3. **Подострая красная волчанка.** Приподнятые эритематозные очаги также развиваются как реакция на солнечный свет. При этой форме заболевания часто обнару-



Поражения кожи при СКВ. **А.** Высыпания на скулах. **В.** Подострая кожная форма красной волчанки. **С.** Дискоидные очаги. (Из: Revised Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

живаются антитела к Ro/SS-A. Очаги не фиксированы, подчас имеют кольцевидную форму, форму полумесяца, иногда с шелушением в центре. Рубцевание не происходит, но могут оставаться участки депигментации на месте бывшего поражения кожи, что особенно заметно у темнокожих людей.

4. **Дискоидная красная волчанка.** Поражение начинается с появления эритематозных папул или бляшек, которые постепенно растут и превращаются в похожие на монеты (дискоидные) хронические очаги с истончением эпителия, атрофическими изменениями и фолликулярным гиперкератозом в центре. Повреждение кожи распространяется путем вовлечения в активный воспалительный процесс новых участков кожи на периферии очага, оставляя в центре рубцовую атрофию, депигментацию и участки алопеции. Очаги часто заживляются с образованием рубцов. Типична локализация бляшек на лице, волосистой части головы, шее и разгибательных поверхностях предплечий. У некоторых больных длительное время наблюдаются только поражения кожи без признаков системного заболевания. Однако у 15–30 % пациентов с СКВ дискоидные высыпания развиваются на разных этапах заболевания.

Реже наблюдаются буллезные поражения кожи, пальпируемая пурпура вследствие васкулита мелких сосудов, крапивница, которая также обусловлена васкулитом мелких сосудов, целлюлит с подкожными узелками и сетчатое ливедо, нередко сочетающееся с наличием антифосфолипидных антител.

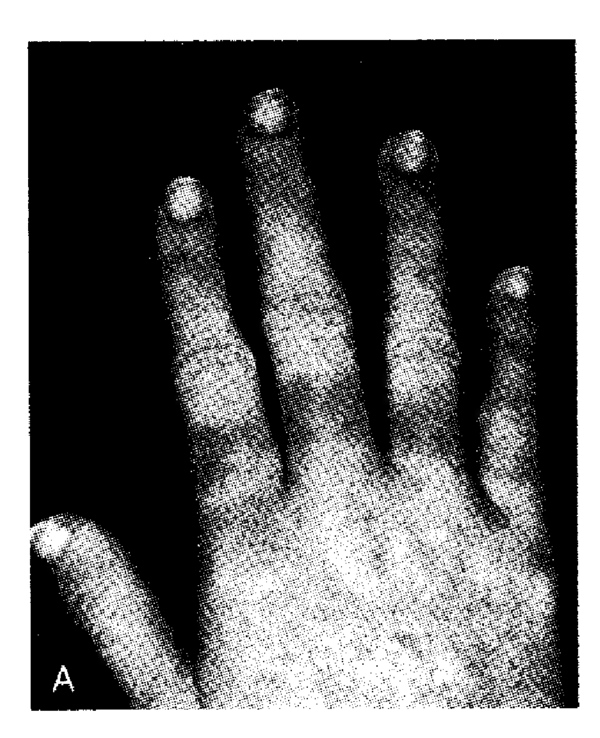
10. Назовите самые частые причины смерти больных СКВ.

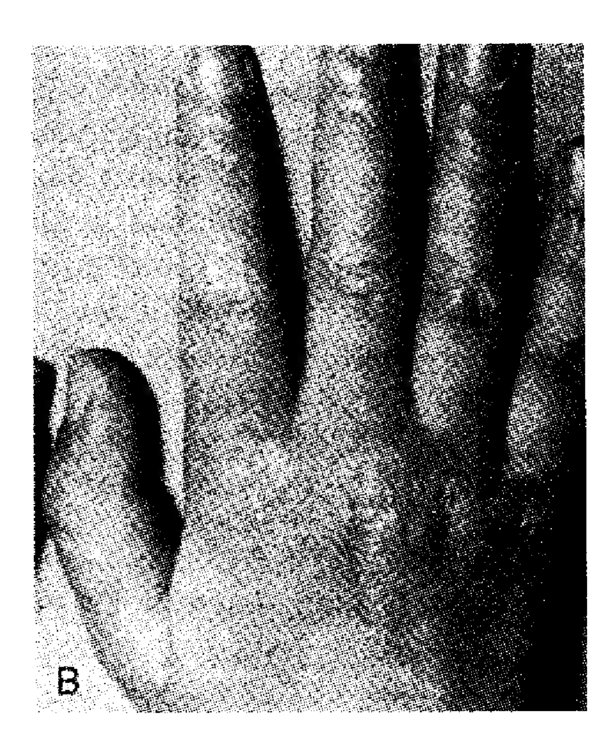
1. Инфекции.
2. Волчаночный нефрит, почечная недостаточность и ее осложнения.
3. Поражение сердечно-сосудистой системы.
4. Поражение ЦНС.

Инфекционные осложнения развиваются скорее как следствие иммуносупрессивной терапии, особенно длительного лечения большими дозами кортикостероидов, нежели в результате тяжелого течения самого заболевания. Поражение сердечно-сосудистой системы в большинстве случаев возникает в поздние сроки болезни после нескольких лет терапии и обусловлено целым рядом причин. Так, атеросклеротическое поражение сосудов при СКВ можно связать с метаболическими расстройствами, в частности с нарушением липидного обмена при использовании кортикостероидов. Развиваются нефротический синдром, гипертензия, вторичное повреждение сосудов иммунными комплексами, антифосфолипидными антителами, нарушаются функции тромбоцитов. Наиболее важным прогностическим фактором служит наличие у больного, страдающего СКВ, поражения почек (а также степень тяжести этого поражения). Он позволяет оценить не только вероятность развития почечной недостаточности, но и допустимость назначения больному потенциально токсичных препаратов (высоких доз преднизолона и цитостатиков) для лечения основного заболевания.

11. Какие поражения кожи кистей подтверждают диагноз СКВ?

Для СКВ почти патогномоничным является поражение кожи (фотография слева). Представленное эритематозными очагами на тыльной стороне кисти и пальцев, а также изменением кожи *между* суставами. На фотографии справа (для сравнения) поражение кожи располагается *над* пястно-фаланговыми и проксимальными межфаланговыми суставами; подобные очаги (папулы Готтрона) характерны для дерматомиозита.





(Из: Revised Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

12. Назовите пять проявлений волчанки, которые требуют применения больших доз глюкокортикостероидов.

Высокие дозы кортикостероидов назначают в следующих случаях:

1. Волчаночный нефрит, тяжелое течение.
2. Тяжелые поражения ЦНС.
3. Аутоиммунная тромбоцитопения с крайне низким уровнем тромбоцитов ($< 30\,000/мм^3$).
4. Аутоиммунная гемолитическая анемия.
5. Острый люпус-пневмонит.

Другие состояния, при которых может потребоваться введение больших доз кортикостероидов (более 60 мг/сут у взрослых), включают тяжелые васкулиты с поражением внутренних органов, серьезные осложнения серозита (плеврит, перикардит, перитонит) и, иногда, тяжелое общее состояние больного. Отметим, что некоторые проявления СКВ не следует лечить высокими дозами кортикостероидов (волчаночный артрит, кожные высыпания и др.).

13. Какова классификация различных форм волчаночного нефрита, предложенная ВОЗ?

КЛАСС	ОПИСАНИЕ НЕФРИТА
I	Отсутствие изменений в биоптате
II	Мезангиальный нефрит
III	Очаговый пролиферативный гломерулонефрит
IV	Диффузный пролиферативный гломерулонефрит
V	Мембранозная нефропатия

В целом между морфологическими изменениями и тяжестью клинических проявлений существует взаимозависимость; знание морфологии помогает также прогнозировать дальнейшее течение заболевания. Необходимо, однако, подчеркнуть, что оп-

ределение гистологического типа поражения почек клинически малозначимо и почти не добавляет полезной информации к уже имеющимся результатам лабораторных исследований (анализы мочи, уровень протеинурии и данные специальных тестов функции почек).

Интерпретируя данные гистологического исследования, надо иметь в виду, что результаты биопсии — лишь отражение процесса, протекавшего в почках на момент забора материала. С течением времени патологический процесс проходит разные стадии, о чем свидетельствуют повторные исследования биоптата в динамике. По результатам повторной биопсии установлено, что более 40 % больных необходимо относить к следующему классу классификации ВОЗ.

14. Назовите ключевые гистологические признаки мезангиального нефрита. Каково их клиническое значение?

Мезангиальный нефрит (II класс по ВОЗ) характеризуется отложением иммунных комплексов в мезангии, которые лучше всего определяются методами иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. Отсутствие видимых изменений в биоптате при световой микроскопии позволяет отнести заболевание к классу IIA по ВОЗ. Пролиферация мезангия и/или утолщение матрикса, выявляемые при световой микроскопии, характерны для класса IIB. При данном гистологическом типе иммунные депозиты в капиллярных петлях клубочков не обнаруживаются. У больных, страдающих мезангиальным нефритом, практически отсутствуют клинические проявления; анализы мочи и данные исследований функции почек в пределах нормы либо близки к норме. Заболевание редко требует проведения дополнительного лечения.

15. Назовите ключевые гистологические признаки очагового пролиферативного гломерулонефрита. Каково их клиническое значение?

При очаговом пролиферативном гломерулонефрите (III класс по ВОЗ) происходит пролиферация мезангиальных, эндотелиальных клеток и/или клеток воспаления. Эти клетки заполняют пространство клубочка и сдавливают его. Активный воспалительный процесс захватывает, как правило, часть клубочка (< 50 %). У больных выявляются протеинурия и гематурия, но выраженной потери белка (как при нефротическом синдроме) не наблюдается. Быстро прогрессирующее ухудшение функции почек при данном типе встречается редко.

16. Диффузного пролиферативного гломерулонефрита (ДПГН)?

Диффузный пролиферативный гломерулонефрит (IV класс по ВОЗ) диагностируется почти у всех больных СКВ, у которых развилась почечная недостаточность. ДПГН характеризуется вовлечением в процесс более 50 % ткани клубочка с генерализованной пролиферацией мезангиальных и эндотелиальных клеток. Часто обнаруживаются воспалительная клеточная инфильтрация и очаги некроза. Эти изменения приводят к облитерации капиллярных петель и склерозированию клубочков. Определяются также участки утолщения базальной мембраны. Иммунофлюоресцентная микроскопия помогает обнаружить обширные отложения иммуноглобулинов и комплемента в мезангии и капиллярных петлях клубочков, а электронная микроскопия — депозиты иммунных комплексов как в субэндотелиальных, так и в субэпителиальных слоях стенки капилляров.

Выявляются протеинурия, гематурия и постепенное ухудшение функции почек. Нередко развивается артериальная гипертензия.

17. Что такое мембранозная нефропатия?

Мембранозная нефропатия (V класс по ВОЗ) гистологически характеризуется диффузным утолщением базальной мембраны. Клеточный состав клубочков не изменен. На базальной мембране методами электронной и иммунофлюоресцентной микроскопии определяются отложения иммуноглобулинов и комплемента.

У больных, страдающих только мембранозной нефропатией, часто выявляется интенсивная протеинурия с незначительной гематурией или минимальными нарушениями функции почек. У 10–30 % пациентов в течение 10 лет постепенно развивается хроническая почечная недостаточность. Мембранозная нефропатия также может рассматриваться как переходная стадия, наступающая в процессе лечения пролиферативного гломерулонефрита.

18. Какие критерии при анализе биопсии почек у больного СКВ используются для оценки активности, а какие для оценки перехода процесса в хроническую форму?

Индексы активности и хронизации процесса

ИНДЕКС ХРОНИЗАЦИИ	ИНДЕКС АКТИВНОСТИ
Гломерулосклероз	Клеточная пролиферация
Фиброзные полулуния	Фибриноидный некроз
Атрофия канальцев	Клеточные полулуния
Интерстициальный фиброз	Гиалиновые тромбы
	Лейкоцитарная инфильтрация клубочка
	Интерстициальная инфильтрация мононуклеарными клетками

Индекс хронизации подсчитывается следующим образом: каждый параметр оценивается в баллах от 0 до 3 в зависимости от тяжести поражения, после чего все баллы складываются.

Гломерулосклероз и фиброзные полулуния оцениваются так:

0 — отсутствуют;
1 — поражено менее 25 % ткани клубочка;
2 — поражено 25–50 % ткани клубочка;
3 — поражено более 75 % ткани клубочка.

Атрофия канальцев и интерстициальный фиброз оцениваются по степени тяжести:

0 — отсутствуют;
1 — легкая;
2 — умеренная;
3 — тяжелая степень.

Максимальный индекс хронизации — 12 баллов.

Для подсчета **индекса активности** каждый параметр оценивается в баллах от 0 до 3 в зависимости от степени выраженности процесса, после чего все баллы складываются. Наличие фибриноидного некроза и клеточных полулуний оценивается в 2 балла и выше. Максимальный индекс активности — 24 балла.

19. Какова диагностическая ценность гистологического исследования при определении степени перехода процесса в хроническую форму?

Индекс активности и индекс хронизации волчаночного нефрита разработаны с целью более точного прогнозирования течения заболевания и для выявления пациентов, нуждающихся в активной терапии. Для определения индекса хронизации применяют четыре гистологических параметра (которые характеризуют необратимое

повреждение ткани почек), а для определения индекса активности — шесть параметров (которые отражают активность патологического процесса).

В последние несколько лет данная система подсчета баллов получила широкое распространение, поскольку в исследованиях продемонстрирована ее эффективность в плане прогноза течения заболевания. Многие (но не все) исследователи отмечают, что высокий индекс хронизации сопряжен с большим риском развития почечной недостаточности. Принимая во внимание его ценность как прогностического фактора, а также то обстоятельство, что наличие хронического повреждения приводит к необратимым изменениям, некоторые исследователи рекомендуют использовать индекс хронизации как руководство к проведению активной терапии. В частности, терапия препаратами типа циклофосфамида дает лучшие результаты у пациентов с умеренным индексом хронизации.

Напротив, индекс активности не представляет особой ценности как прогностический фактор течения заболевания. Лишь около половины исследований показали, что более высокий индекс активности соответствует повышенному риску развития почечной недостаточности. Дело в том, что активность процесса подавляется проводимым лечением, в то время как хроническое повреждение вызывает необратимые изменения.

20. Какие исследования сыворотки крови наиболее информативны у пациента с волчаночным нефритом?

Только титр антител к двуспиральной ДНК коррелирует с активностью волчаночного нефрита. Следовательно, такому больному необходимо назначить серологические тесты, выявляющие содержание антител к двуспиральной ДНК. Кроме того, у пациентов с активным люпоидным нефритом снижается концентрация комплемента CH_{50} и его компонентов С3 и С4, что также может служить характеристикой степени активности процесса в ткани почек.

21. Докажите, что антитела к двуспиральной ДНК играют важную роль в патогенезе волчаночного нефрита.

Антитела класса IgG к двуспиральной ДНК играют важную роль в развитии люпоидного нефрита. Доказательством этому служат:

1. При активном течении заболевания в клубочках почек больных людей и экспериментальных животных обнаружены антитела к двуспиральной ДНК.
2. Концентрация антител класса IgG к двуспиральной ДНК в ткани клубочков значительно выше, нежели в сыворотке крови и других органах.
3. При длительном наблюдении за группой пациентов с СКВ выявлено, что высокая концентрация циркулирующих антител к двуспиральной ДНК часто предшествует возникновению активного гломерулонефрита или сочетается с ним.
4. В экспериментах на животных продемонстрировано, что введение определенных моноклональных антител класса IgG к двуспиральной ДНК или экспрессия генов, которые отвечают за патологическую выработку этих антител, вызывает поражение клубочков почек.

Необходимо подчеркнуть, что оценка степени поражения почек по уровню антител к двуспиральной ДНК приблизительна. Так, многочисленные исследования подтверждают, что гломерулонефрит при СКВ способен развиваться при отсутствии повышенной концентрации сывороточных антител к ДНК. И хотя не исключено получение таких результатов по причине недостаточной чувствительности существую-

щих методов обнаружения антител к ДНК, все же они служат доказательством того, что аутоантитела к другим антигенам также принимают участие в повреждении ткани почек при люпоидном нефрите.

22. Как антитела к двуспиральной ДНК вызывают развитие гломерулонефрита при СКВ?

Антитела к ДНК не образуют в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов, поэтому повреждения последними клубочков почек не происходит. Даже у пациентов с активным гломерулонефритом (и в экспериментах на животных) с резко повышенной концентрацией антител к ДНК в клубочках почек было сложно обнаружить иммунные комплексы ДНК–антитело в сыворотке крови. Для объяснения патогенетической роли данных антител выдвинуто две теории.

Первая теория основана на предположении, что комплексы ДНК–антитело формируются в клубочке (образование комплекса *in situ*), а не доставляются циркулирующей кровью. Предложена модель, в которой сначала в клубочке задерживается ДНК, а затем к ней присоединяются антитела. Отметим, что в крови пациентов с СКВ определяется повышенная концентрация свободно циркулирующей ДНК. Таким образом, компоненты ядер клеток, циркулирующие в сыворотке крови, становятся основной мишенью для патогенных антител к ДНК и связывание их в иммунные комплексы происходит непосредственно в клубочках почек.

Существует и другая гипотеза, согласно которой патогенным антителам присуща способность перекрестно реагировать с антигенами клубочков почек, не относящимися к ДНК. Эта гипотеза подтверждена экспериментальными данными, что антитела к ДНК действительно могут связываться с другими структурными компонентами клубочков почек.

Активация системы комплемента по классическому пути также участвует в патогенезе повреждения клубочков. Ее следствием является как непосредственное повреждение ткани почек, так и привлечение в очаг повреждения клеток воспаления. Следовательно, антитела (класса IgG) к ДНК, обладающие свойством присоединять компоненты комплемента, наиболее патогенны.

23. С чего начинают лечение больного, страдающего тяжелым люпоидным нефритом?

К лечению пациентов с активным волчаночным нефритом и тяжелыми клиническими проявлениями заболевания (снижение функции почек и/или высокая протеинурия), ранее не получавших никакой терапии, приступают с введения больших доз кортикостероидов. Необходимо как можно быстрее установить контроль над активностью процесса. Начальная доза **преднизолона** (наиболее часто используемого препарата) составляет примерно 1 мг/кг/сут (~60–80 мг/сут) и должна быть разделена на три введения. Подавление активности процесса при люпоидном нефрите подчас занимает несколько недель.

24. Когда пациентам с люпоидным нефритом показано назначение цитостатических препаратов?

При длительной терапии высокими дозами кортикостероидов у больных развиваются тяжелые осложнения. Если в течение 6–8-недельного курса лечения большими дозами преднизолона концентрация креатинина не снизилась до нормы и/или протеинурия в анализах мочи составляет более 1 г/сут, необходимо выполнить биопсию почки на предмет выявления гломерулосклероза, фиброзных полулуний и

необратимых изменений тубулоинтерстициальной ткани. Обнаружение вышеуказанной патологии — плохой прогностический признак, особенно если в то же время имеются критерии продолжающейся активности процесса. В данном случае врачу следует подумать о назначении цитотоксических препаратов или других иммунодепрессантов.

Цитотоксические иммунодепрессанты являются препаратами выбора у определенной группы больных с тяжелым резистентным волчаночным нефритом. В эту группу входят:

1. Пациенты с активным гломерулонефритом тяжелой степени на фоне терапии преднизолоном в высоких дозах.
2. Пациенты, которые реагируют на терапию кортикостероидами, но эффект у них достигается только при использовании слишком высоких доз препарата.
3. Пациенты, имеющие подобные эффекты от терапии кортикостероидами.

25. Какие цитотоксические препараты используются наиболее часто?

Азатиоприн, циклофосфамид перорально или циклофосфамид внутривенно по интермиттирующей схеме. Иногда циклофосфамид заменяют хлорамбуцилом при ежедневном приеме его внутрь. Эти препараты применяются в сочетании с преднизолоном в дозе 0,5 мг/кг/сут, необходимой для подавления экстраренальных проявлений заболевания. Показано, что комбинированное лечение цитостатиками и преднизолоном более эффективно предотвращает развитие почечной недостаточности, чем монотерапия кортикостероидами. Однако из-за возможного развития тяжелых осложнений вследствие лечения весьма сложно доказать уменьшение показателей смертности в целом.

26. Имеет ли преимущества внутривенное введение циклофосфамида по интермиттирующей схеме над ежедневным пероральным приемом этого препарата в терапии волчаночного нефрита?

Существуют два способа применения циклофосфамида у пациентов с тяжелыми органными проявлениями СКВ (в частности с активным волчаночным нефритом):

1. Ежедневный прием препарата внутрь в дозе ~ 1,0–2,0 мг/кг/сут.
2. Введение (болюсное) препарата внутривенно в течение 1 ч один раз в месяц в дозе 0,5–1,0 г/$м^2$ в большом количестве физиологического раствора.

Главное преимущество внутривенного введения циклофосфамида состоит в том, что данный способ лечения позволяет значительно снизить риск таких осложнений терапии, как опухоль мочевого пузыря и геморрагический цистит. Теоретически при введении препарата внутривенно лечебный эффект должен развиваться быстрее, чем при пероральном приеме препарата. Пока нет веских доказательств того, что интермиттирующая схема более эффективна, нежели его ежедневное пероральное применение, хотя в некоторых контрольных группах больных такая тенденция имела место.

27. Женщина 30-ти лет с тяжелой формой волчаночного нефрита и терминальной стадией почечной недостаточности направлена на консультацию с целью обсуждения дальнейшей тактики лечения. Эта пациентка, находящаяся уже около 5 лет на гемодиализе, соглашается на трансплантацию, но опасается, что волчанка разрушит и донорскую почку. Так ли это?

Почти у 30 % больных, страдающих тяжелыми формами люпоидного нефрита, в течение 10 лет развивается терминальная стадия почечной недостаточности; та-

кие больные составляют 3 % от всех пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, нуждающихся в пересадке почки или гемодиализе. По неизвестным пока причинам у больных СКВ с прогрессирующей почечной недостаточностью и получающих гемодиализ часто наблюдается уменьшение внепочечных клинических проявлений и снижение уровня серологических маркеров активности заболевания. У пациентов с отсутствующей или минимальной активностью заболевания течение болезни и продолжительность жизни на диализе практически не отличаются от таковых у других групп больных. Со временем у больных СКВ улучшается прогноз трансплантации почки, поскольку рецидив активного люпоидного нефрита в пересаженной почке встречается крайне редко. Проблемы отторжения трансплантата и продолжительность жизни пациентов после пересадки почки практически не отличаются от таковых у людей, страдающих другими заболеваниями.

28. Что такое волчаночный антикоагулянт? Каковы его клинические проявления?
Волчаночный антикоагулянт — это группа специфических антител к фосфолипидам, которые выявляются при определении свертываемости крови. Их наличие можно заподозрить по избирательно увеличенному тромбопластиновому времени и подтвердить специфичными коагуляционными тестами. Антитела к фосфолипидам (ФАТ) приводят к ложноположительным результатам серологических тестов на сифилис. Их можно выявить реакцией с кардиолипиновым антигеном.

Термин "волчаночный антикоагулянт" неверен, так как главным клиническим проявлением присутствия вышеуказанных антител в сыворотке крови является тромбоз (а не кровотечение). Кроме того, данные антитела обнаруживаются (и даже чаще) и при отсутствии СКВ. Заболевание, в основе которого лежит выработка ФАТ, называется **первичным синдром антифосфолипидных антител** (глава 17). Осложнения, связанные с ФАТ, включают артериальные и венозные тромбозы, привычное невынашивание беременности и внутриутробную смерть плода, тромбоцитопению, сетчатое ливедо и аутоиммунную гемолитическую анемию. ФАТ, обусловленные ими нарушения и их профилактика у больных СКВ составляют сегодня тему оживленных дискуссий. Механизм, в силу которого эти антитела вызывают такие осложнения, до конца не ясен.

29. Назовите три причины развития алопеции у больных СКВ.

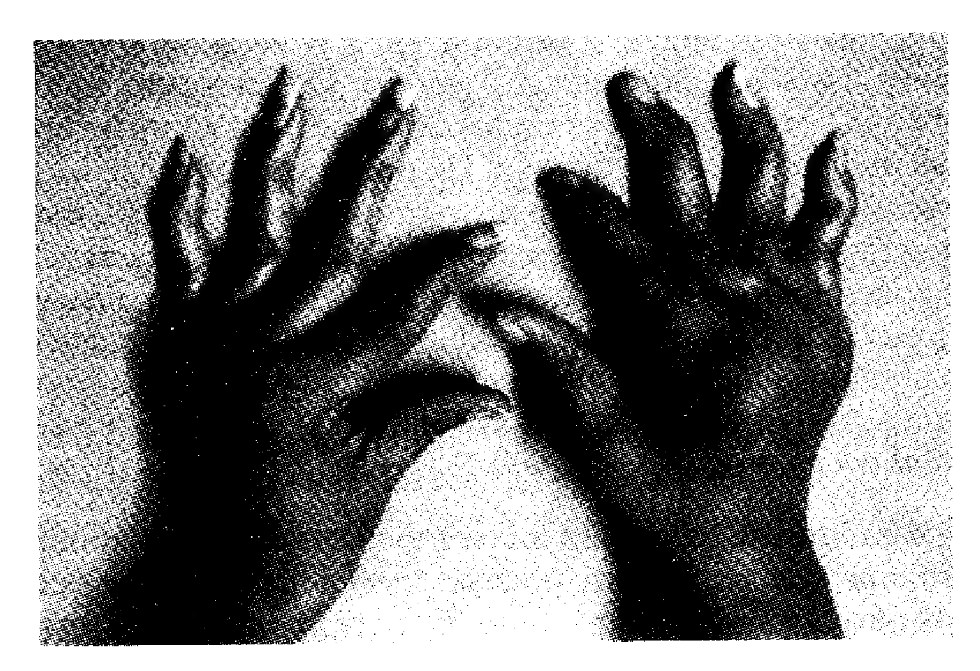
1. Обострение системного заболевания. В этот период развивается диффузная алопеция. Нормальный рост волос восстанавливается, как только подавляется активность процесса.

2. Дискоидные очаги поражения — место возникновения рубцовой алопеции. Данная форма алопеции необратима.

3. Прием цитостатических препаратов (циклофосфамид) — причина диффузного выпадения волос. После прекращения терапии и уменьшения активности заболевания рост волос восстанавливается.

30. Вы ведете больную СКВ, которая страдает артритом и предъявляет жалобы на сильные боли в суставах. Значит ли это, что у нее разовьются выраженные деформации кистей?
Поражение суставов при СКВ редко приводит к эрозиям или разрушению костной ткани, и этим оно отличается от такового при ревматоидном артрите. Развитие деформаций суставов при СКВ нехарактерно, однако если они все же появляются, то,

как правило, из-за разрывов сухожилий, а не в результате разрушения костной или хрящевой ткани. У больных СКВ обычно обнаруживается ульнарная девиация кистей с деформацией пальцев по типу "лебединой шеи" (синдром Жаку).



Деформация пальцев по типу "лебединой шеи" при СКВ

31. Какое лечение наиболее эффективно у больного СКВ с суставным синдромом при отсутствии у него поражения внутренних органов?

Препаратами выбора в данном случае являются НПВС. Эффективность противомалярийных средств также весьма высока; обычно рекомендуют ежедневный прием внутрь гидроксихлорохина в малых дозах.

32. За последние несколько месяцев гематокритное число у больного СКВ снизилось до критического — 31 %. Тем не менее показатели красной крови (а также показатели клинического анализа крови) в пределах нормы. Больной получает преднизолон (5 мг/сут) и постоянно НПВС в малых дозах. Какова наиболее вероятная причина анемии у вышеуказанного больного?

Скорее всего у пациента — **анемия хронического заболевания**, которая развивается вторично из-за персистирующего воспалительного процесса в организме при СКВ. Механизм возникновения данной формы анемии заключается в снижении продукции клеток красной крови и в незначительном сокращении продолжительности жизни эритроцитов. Это связано с нарушением функции ретикулоэндотелиальной системы, в которой задерживается железо, что ведет к уменьшению его поступления в костный мозг. Определяются низкая концентрация железа в сыворотке крови и увеличение в ней общей железосвязывающей способности.

У данного больного также следует исключить гемолитическую анемию, уточнить степень ретикулоцитоза (одновременно с уровнем гематокрита) для выявления гемолиза и провести исследование на аутоантитела к мембране эритроцита (прямая проба Кумбса). Необходимо, однако, помнить, что не у всех больных СКВ с положительной пробой Кумбса развивается гемолитическая анемия. Также нужно проверить, нет ли у пациента истинной железодефицитной анемии вследствие потери крови через желудочно-кишечный тракт, вызванной терапией НПВС.

Важно знать, что наличие анемии, вызванной хроническим заболеванием, свидетельствует о воспалительном процессе в организме больного и требует к нему особо-

го внимания. При обнаружении этой формы анемии обострение заболевания может произойти в самые ближайшие сроки.

33. У больной СКВ количество лейкоцитов составляет менее 2500/мм^3 (70 % нейтрофилов, 20 % лимфоцитов, 8 % моноцитов, 2 % эозинофилов). Доза преднизолона на данный момент снижена до 5 мг/сут; клинических проявлений активного заболевания нет. При объективном осмотре патологии не выявлено, кроме слабо выраженной эритемы на скулах. По результатам лабораторных исследований признаков волчаночного нефрита и поражения других внутренних органов нет. Как оценить данную лейкопению? Какова тактика лечения?

Данный тип лейкопении, включающей как нейтропению, так и лимфопению, нередко встречается при СКВ и не требует дополнительного обследования или лечения. Повышения риска присоединения инфекции не происходит. Ее присутствие означает, что пациентка длительно страдает СКВ и нуждается в очень внимательном наблюдении за своим состоянием.

34. У 25-летней женщины СКВ осложнилась выраженной тромбоцитопенией. Результаты биопсии костного мозга показали увеличение количества мегакариоцитов; другой патологии не обнаружено. В прошлом при лечении высокими дозами кортикостероидов число тромбоцитов достигало уровня нормы, но снижение дозы до 20 мг/сут вызвало резкое уменьшение их количества (< 20 000/мм^3). Других препаратов больная не принимает; при объективном осмотре патологии не выявлено. Каковы возможные способы лечения данной пациентки?

Существует несколько методов лечения аутоиммунной тромбоцитопении на фоне СКВ. Один из них — **спленэктомия**. Если больной страдает идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) при отсутствии СКВ, то этот метод себя оправдывает. Однако вопрос о необходимости спленэктомии при тромбоцитопении на фоне СКВ составляет предмет споров. По результатам немногочисленных ретроспективных исследований, в большинстве случаев после спленэктомии со временем количество тромбоцитов опять начинает снижаться. В других исследованиях (также единичных) установлено, что эффективность спленэктомии при СКВ такая же, как при ИТП. Учитывая молодой возраст пациентки и отсутствие иных тяжелых проявлений СКВ, проводить спленэктомию в данном случае целесообразно.

Еще одним методом лечения является **даназол** — андроген, повышающий число тромбоцитов и позволяющий снизить дозу стероидных гормонов. Требуемая доза препарата составляет 800 мг/сут, при этом пациентку могут беспокоить побочные эффекты андрогенного гормона.

Следующий метод — терапия **иммуносупрессивными** или **цитотоксическими** препаратами (азатиоприн), которые уменьшают процесс разрушения тромбоцитов и позволяют снизить дозу преднизолона. Азатиоприн менее токсичен, чем циклофосфамид, реже вызывает такие осложнения, как геморрагический цистит, нарушение овариального цикла и, возможно, развитие вторичной лимфомы/лейкоза, поэтому в данном случае более предпочтителен.

Введение больших доз **иммуноглобулина внутривенно** — очень эффективный способ резко увеличить количество тромбоцитов в крови. Так, этот метод может быть использован у больного при подготовке к спленэктомии или при наличии признаков кровотечения. Однако из-за высокой стоимости препарата длительная терапия иммуноглобулином внутривенно неоправдана.

35. Каковы клинические проявления поражения ЦНС при СКВ?

Поражение ЦНС может быть очаговым и диффузным. Диффузное поражение проявляется головной болью, генерализованными судорожными припадками, асептическим менингитом, органическими поражениями головного мозга, психическими расстройствами (особенно психозами и тяжелой депрессией); не исключено развитие коматозного состояния. Очаговые поражения включают синдромы нарушения мозгового кровообращения (гемипарезы), локальные судорожные припадки, двигательные нарушения (хорея), а также поперечный миелит.

36. Какие три типа аутоантител обнаруживаются у больных с поражением ЦНС при СКВ?

1. Антифосфолипидные антитела выявляются в сыворотке крови при очаговых неврологических расстройствах.
2. Антитела к клеткам нервной ткани обнаруживаются в цереброспинальной жидкости при диффузном поражении ЦНС.
3. Антитела к рибосомальному белку Р выявляются при психических расстройствах (тяжелой депрессии и психозах).

37. Каковы причины поражения ЦНС при СКВ?

В основе поражения ЦНС при СКВ (нейропсихическая форма системной красной волчанки) с **диффузными** расстройствами лежит выработка аутоантител к клеткам нервной ткани и к их медиаторам. Так, у больных с органическими мозговыми нарушениями часто определяется повышенная концентрация антител к нервным клеткам или имеются косвенные доказательства наличия аутоантител в цереброспинальной жидкости. Как и при рассеянном склерозе, повышение содержания IgG и олигоклональных цепей Ig в ликворе является признаком патологической продукции аутоантител и нередко наблюдается при диффузном поражении ЦНС при СКВ. К ценным диагностическим признакам у пациентов с преимущественно психическими расстройствами относится обнаружение антител к рибосомальному белку Р.

Очаговые поражения ЦНС при СКВ в основном развиваются вследствие окклюзии сосудов. С помощью МРТ, более чувствительной, чем КТ или радиоизотопное сканирование мозга, у большинства пациентов выявляются признаки ишемического поражения. Кроме того, у данных больных часто повышен титр антифосфолипидных антител, присутствие которых составляет одну из причин формирования тромботической окклюзии сосудов. Реже встречаются васкулиты.

38. Женщина 40 лет с тяжелым течением волчаночного нефрита последние две недели получает преднизолон в дозе 60 мг/сут. На момент осмотра дезориентирована, поведение неадекватное, высказывает бредовые идеи. Какова тактика дальнейшего обследования и лечения?

У данной пациентки в связи с расстройствами поведения необходимо дифференцировать поражение ЦНС при СКВ от психоза, развившегося вследствие лечения большими дозами преднизолона, а также от каких-либо других, не связанных с основным заболеванием проявлений присоединения инфекции или нарушения обмена веществ. Больной требуется тщательное обследование на предмет активности СКВ, наличия органического поражения мозга (снижение интеллекта) и дополнительных неврологических (особенно очаговых) нарушений. Любые патологические неврологические синдромы свидетельствуют о том, что изменения поведения вызваны не только введением больших доз преднизолона.

Лабораторные исследования позволят выяснить, имеются ли у данной пациентки нарушения обмена веществ, а также определить активность волчаночного нефрита и/или поражения других внутренних органов. Исследование функций ЦНС включает МРТ, электроэнцефалографию (при стероидных психозах изменений на ЭЭГ нет), люмбальную пункцию (для оценки клеточного состава ликвора, содержание белка, делают посевы ликвора). У больного, получающего большие дозы стероидов, необходимо исключить присоединение инфекции. Кроме того, анализ цереброспинальной жидкости у пациентов с СКВ предполагает обязательное определение концентрации IgG, олигоклональных цепей Ig и антител к нервным клеткам. Сыворотка крови исследуется на наличие антител к рибосомальному белку Р (которые обнаруживаются при психозах у больных СКВ); также выполняются тесты на выявление признаков системной активности заболевания.

Если по результатам обследования не выявлено никакой патологии, то скорее всего причиной неадекватного поведения является стероидный психоз, в связи с чем дозу препарата снижают до минимальной. Напротив, если поражение ЦНС вызвано активностью СКВ, то тогда назначают лечение, направленное на ее уменьшение. В этом случае увеличивают дозу стероидов и/или добавляют цитостатические препараты.

39. Какие поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются при СКВ?

Перикардит
Миокардит
Васкулит
Вторичное атеросклеротическое поражение коронарных артерий и развитие инфаркта миокарда
Вторичная артериальная гипертензия
Эндокардит

40. Какие поражения легких наблюдаются при СКВ?

Плеврит
Острый волчаночный пневмонит
Диффузное интерстициальное поражение легких и фиброз легочной ткани (редко)
Легочная гипертензия
Тромбоэмболии ветвей легочной артерии
“Синдром спавшегося легкого” (снижение дыхательных объемов без поражения паренхимы легкого)
Присоединение инфекции

41. Какие аутоантитела способны привести к патологии развития плода у беременной с СКВ?

Антитела к **Ro/SS-A** в сочетании с антителами к **La/SS-B** вызывают развитие волчанки новорожденных. Основное проявление этого синдрома — врожденные нарушения проводимости миокарда; часто блокады настолько выражены, что требуют проведения электрокардиостимуляции. Поражения кожи у новорожденных также относятся к проявлениям неонатальной красной волчанки.

С **антифосфолипидными антителами** связаны привычное невынашивание беременности и внутриутробная смерть плода. По одной из теорий, объясняющей возникновение данных осложнений, плацентарная недостаточность обусловлена внутрисосудистым тромбозом.

Антитела к тромбоцитам могут вызвать аутоиммунную тромбоцитопению у плода. Их наличие повышает склонность к кровотечениям, особенно в период рождения. Профилактика и лечение этого осложнения трудны.

42. Какова вероятность рождения ребенка с неонатальной красной волчанкой у пациентки, в сыворотке крови которой обнаружены антитела к Ro/SS-A?

У пациенток с СКВ, имеющих антитела к Ro/SS-A (особенно к 52 кД-компоненту), риск рождения ребенка с неонатальным волчаночным синдромом повышается на 4–5 %. У 40 % таких детей наблюдается только поражение кожи, у 40 % — врожденные блокады сердца, а у 10–20 % — оба симптома. Почти 50 % детей с врожденными блокадами сердца нуждаются в постоянной электрокардиостимуляции, а 10 % погибают при ее отключении. Если у пациентки с СКВ, имеющей антитела к Ro/SS-A, уже есть ребенок с блокадой сердца, то риск развития блокады у следующего ребенка составляет 33 %. Женщинам, входящим в группу риска рождения ребенка с блокадой сердца, необходимо еженедельно снимать ЭКГ плода с 18-й по 24-ю неделю гестации. Если у плода обнаруживаются признаки появления блокады сердца, то назначение дексаметазона и проведение плазмафереза будущей матери может привести к обратному развитию поражения проводящей системы миокарда у плода.

43. Женщина 25-ти лет, страдающая СКВ, получает преднизолон в дозе 5 мг/сут. Последние несколько лет наблюдается период ремиссии основного заболевания. Больная хочет иметь ребенка. Что можно ей посоветовать, и о каких проблемах, связанных с беременностью, следует проинформировать?

Вопрос о беременности при СКВ до сих пор истолковывается неоднозначно и требует индивидуального подхода. Оптимальное время для планирования беременности — период ремиссии, когда активность заболевания и дозы препаратов минимальны. Таким образом, у нашей пациентки сейчас относительно подходящий момент для беременности. Весь период гестации больная нуждается в тщательном наблюдении врачом. Однако некоторые опытные специалисты полагают, что беременность повышает риск резкой активизации заболевания, особенно в третьем триместре и раннем послеродовом периоде. У беременных необходимо тщательно следить за подъемом артериального давления и как можно раньше выявлять признаки гломерулонефрита. Также нужно контролировать изменения титра антител к ДНК и концентрации комплемента. Препаратом выбора при тяжелых проявлениях СКВ у беременных является преднизолон.

44. Женщина, страдающая СКВ с активным течением волчаночного нефрита, хочет иметь ребенка. Получает преднизолона в дозе 20 мг/сут. Что Вы ей порекомендуете?

В отличие от больной, у которой заболевание в стадии ремиссии, эту женщину пока необходимо убедить в нежелательности беременности, поскольку у нее очень высока вероятность активизации заболевания с резким ухудшением функции почек, что приведет к осложнениям течения беременности, артериальной гипертензии и к развитию преэклампсии. По данным наблюдений, у пациенток с волчаночным нефритом в активной фазе риск быстрого снижения функции почек во время беременности или раннем послеродовом периоде составляет 50–60 %. Напротив, в стадии ремиссии заболевания риск обострения нефрита составляет менее 10 %.

Волчаночный нефрит при беременности подчас протекает очень тяжело. Активизация заболевания отражается на состоянии плода. Так, риск рождения недоношен-

ного ребенка увеличивается на 60 %. Кроме того, при ухудшении работы почек у беременной определенные схемы лечения противопоказаны (в частности терапия циклофосфамидом), что ограничивает возможности врача.

Избранная литература

Austin H. A., Boumpas D. T., Vaughan E. M., Balow J. E. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: Contributions of clinical and histologic data. Kidney Int., 45: 544–550, 1994.

Boumpas D. T., Austin H. A., Vaughan E. M. et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet, 340: 741–745, 1992.

Canadian Hydroxychloroquine Study Group: A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med., 324: 150–154, 1991.

Ginzler E. M., Schorn K. Outcome and prognosis in systemic lupus erythematosus. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 14: 67–78, 1988.

Hochberg M. C. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace D. J., Hahn B. H. (eds). Dubois' Lupus Erythematosus, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 49–57.

Hochberg M. C., Petri M. Clinical features of systemic lupus erythematosus. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 575–586, 1993.

Kotzin B. L., O'Dell J. R. Systemic lupus erythematosus. In: Frank M. M., Austen K. F., Claman H. N., Unanue E. R. (eds). Samter's Immunologic Diseases, 5th ed. Boston, Little, Brown & Co., 1995, 667–697.

Kotzin B. L., Achenbach G. A., West S. G. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. In: Schrier R. W., Gottschalk C. W. (eds). Diseases of the Kidney, 6th ed. Boston. Little, Brown & Co., 1996.

Nossent H. C., Swaak T. J. G., Berden J. H. M. Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus: Systemic lupus erythematosus after renal transplantation: Patient and graft survival and disease activity. Ann. Intern. Med., 114: 183–188, 1991.

Rubin L. A., Urowitz M. B., Gladman D. D. Mortality in systemic lupus erythematosus: The biomodal pattern revisited. Q. J. Med., 55: 87–98, 1985.

Steinberg A. D., Steinberg S. C. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. Arthritis Rheum., 34: 945–950, 1991.

Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 25: 1271–1277, 1982.

Tan E. M. Antinuclear antibodies: Diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. Adv. Immunol., 44: 93–151, 1989.

Wallace D. J., Hahn B. H. Dubois' Lupus Erythematosus, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

West S. G., Emlen W., Wener M. H., Kotzin B. L. Neuropsychiatric lupus erythematosus: A 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. Am. J. Med., 99: 153–163, 1995.

ГЛАВА 21. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ВОЛЧАНКА

Brian L. Kotzin, M.D.

1. Назовите пять лекарственных препаратов, которые вызывают появление в крови антинуклеарных антител и проявления лекарственной волчанки.

Прокаинамид, гидралазин, изониазид, метилдопа и хлорпромазин.

2. Перечислите другие препараты, способные провоцировать волчаночный синдром.

Мефенитоин, фенитоин, β-адреноблокаторы, хинидин, D-пеницилламин.

3. Чем клинические проявления при лекарственной волчанке, вызванной прокаинамидом, отличаются от таковых при идиопатической системной красной волчанке?

У пациентов с лекарственной волчанкой и у пациентов с идиопатической СКВ наблюдается неодинаковая степень выраженности симптомов. При волчанке, индуцированной приемом прокаинамида, тяжелые нефриты или поражение ЦНС (органические нарушения мозговой деятельности, судорожный синдром или психозы) встречаются редко. При идиопатической СКВ примерно 50 % больных страдают волчаночным нефритом, а неврологические и/или психические расстройства диагностируются более чем у $^2/_3$ пациентов. Высыпания на скулах или дискоидное поражение кожи нехарактерны для лекарственной волчанки, но нередко появляются у больных СКВ. В клинической картине лекарственной волчанки преобладают лихорадка, боли в мышцах, артралгии/артриты и плевриты; при этом у 30–40 % пациентов в легких обнаруживаются инфильтраты. Хотя плеврит нередко наблюдается и при СКВ, но развитие асептических инфильтратов в легких для СКВ нехарактерно, они появляются редко и только в очень остром периоде болезни.

4. Чем отличается клиническая картина волчанки, вызванной приемом гидралазина, от таковой при волчанке, вызванной прокаинамидом?

Для обоих случаев характерны лихорадка, миалгии, артралгии/артриты; в редких случаях развиваются тяжелые нефриты или поражение ЦНС. При волчанке, индуцированной гидралазином, реже наблюдаются серозиты и поражение легочной паренхимы и гораздо чаще появляются высыпания, хотя классические поражения кожи типа эритемы на скулах или дискоидных очагов практически не встречаются.

5. Правда ли, что и при лекарственной волчанке, и при СКВ тест на антинуклеарные антитела обычно дает положительные результаты?

Да. Более чем у 95 % больных СКВ тест на антинуклеарные антитела обычно положительный. По определению, у всех больных лекарственной волчанкой должны выявляться АНА.

6. Какие аутоантитела чаще всего выявляются у больных, страдающих лекарственной волчанкой? Каков набор аутоантител, обнаруживаемых при СКВ?

Набор аутоантител при лекарственной волчанке намного меньше, чем таковой при СКВ. Наиболее специфичны для лекарственной волчанки **антитела к гистонам**; практически у всех пациентов с этим заболеванием повышена концентрация антител

к гистонам класса IgG. Такие антитела часто определяются и при СКВ (у 50–80 % больных, в зависимости от степени активности заболевания). Наличие антител к односпиральной ДНК характерно и для лекарственной, и для идиопатической волчанки, а вот антитела к двуспиральной ДНК высокоспецифичны для СКВ и редко встречаются при лекарственной волчанке. Антитела к Sm (~ 30 % больных СКВ), Ro/SS-A (~ 60 % больных СКВ) и La/SS-B (~ 15–20 % больных СКВ) также менее специфичны для лекарственной волчанки.

7. Можно ли использовать тест на антитела к гистонам, чтобы дифференцировать идиопатическую СКВ от лекарственной волчанки у пациента, принимающего прокаинамид или гидралазин?

Тест на антитела к гистонам очень полезен, когда у больного подозревается лекарственная волчанка. Как уже отмечалось, практически у всех пациентов с волчанкой, индуцированной прокаинамидом или гидралазином, отмечается повышенная концентрация антител к гистонам в сыворотке крови. Таким образом, их отсутствие ставит диагноз под сомнение. Однако положительный результат данного исследования имеет меньшую диагностическую ценность, поскольку у 50–80 % больных СКВ также выявляются антитела к гистонам. Более того, у некоторых пациентов, принимающих гидралазин или прокаинамид, тест на антитела оказывается положительным, а клинических проявлений болезни нет. Помните, что в большинстве случаев при подозрении на лекарственную волчанку необходимо провести исследование на АНА. Положительный результат требует отмены препарата. Это наиболее эффективный и наименее дорогостоящий выход из данной ситуации.

8. Каково отличие антител к гистонам, выявляемых при лекарственной волчанке, от таковых при идиопатической СКВ?

В специализированных лабораториях определяют специфичность антител к отдельным классам гистонов (H1, H2A, H2B, H3 и H4), к комплексам гистонов или интрагистонным эпитопам. В отличие от СКВ, при лекарственной волчанке большая часть антител вырабатывается к определенному гистоновому комплексу. Так, при волчанке, индуцированной прокаинамидом, начальные клинические проявления заболевания происходят на фоне продукции антител класса IgG к H2A–H2B–ДНК-комплексу. Хотя этот комплекс служит мишенью для антител приблизительно у 15 % больных СКВ, при идиопатической форме заболевания антитела, как правило, вырабатываются одновременно к различным структурам — как к отдельным гистонам, так и к другим гистоновым комплексам. При волчанке, индуцированной гидралазином (как показало одно исследование), главными мишенями для антител являются гистоны H3 и H4 и комплекс H3–H4. Аутоантитела, выявляющиеся на фоне приема гидралазина, по сравнению с таковыми при волчанке, вызванной применением прокаинамида и СКВ, более специфичны для детерминант, спрятанных внутри хроматина, нежели расположенных на поверхности.

9. У какой части больных, получающих прокаинамид или гидралазин, обнаруживаются АНА?

Примерно у 75 % больных, принимающих прокаинамид, в течение года выявляются АНА в сыворотке крови, а по истечении двух лет такой терапии количество данных пациентов вырастает до 90 %. От 30 до 50 % больных, получающих гидралазин, имеют АНА после первого года приема препарата. В целом вероятность обнаружения АНА зависит от дозы препарата и продолжительности терапии. При длитель-

ном приеме препарата у 10–30 % пациентов, имеющих АНА, развивается клиническая картина волчанки. Очень важно помнить, что больных, в сыворотке крови которых выявляются АНА, гораздо больше, нежели тех, у кого развивается клиника волчаночного синдрома, и что одно только наличие АНА не служит достаточным основанием для прекращения терапии вышеуказанным препаратом. При лекарственной волчанке начало заболевания может быть острым или постепенным; нередко проходят 1–2 мес, прежде чем устанавливают диагноз, требующий отмены препарата.

10. Одинаковы ли генетические факторы, предрасполагающие к развитию лекарственной волчанки и СКВ?

Генетические факторы риска при лекарственной волчанке и при идиопатической СКВ неодинаковы. При волчаночном синдроме, индуцируемом прокаинамидом и гидралазином, самый большой фактор риска — **ацетилирующий фенотип** больного. Дело в том, что метаболизм этих препаратов связан с ферментом печени N-ацетилтрансферазой, которая катализирует реакцию ацетилирования амидных и гидразиновых групп. Скорость протекания реакции контролируется генетически. Почти 50 % белого населения США являются "быстро ацетилирующими", а остальные — "медленно ацетилирующими". У "медленно ацетилирующего" пациента на фоне лечения прокаинамидом или гидралазином АНА вырабатываются раньше и в более высоких титрах; клинические проявления волчаночного синдрома также развиваются чаще (по сравнению с таковыми у "быстро ацетилирующего " пациента). По данным одного исследования, волчанка, индуцированная гидралазином, возникает только у "медленно ацетилирующих" людей. Было к тому же выявлено, что N-ацетилпрокаинамид, несмотря на схожесть с прокаинамидом по химическому составу и лекарственному действию, не вызывает ни выработку АНА, ни лекарственную волчанку.

При СКВ ацетилирующий фенотип не играет роли в генетической предрасположенности. В данном случае важно наличие HLA класса II, врожденного дефицита комплемента и многих других генетических факторов, которые вместе и обусловливают предрасположенность к данному заболеванию (глава 20).

11. У представителей какого возраста, пола и национальности чаще развивается лекарственная волчанка? Идиопатическая СКВ?

В целом заболеваемость СКВ у мужчин и женщин составляет 1 : 8 и резко повышена у женщин детородного возраста, тогда как средний возраст больных лекарственной волчанкой — старше 50 лет (данный показатель отражает возрастной индекс той части населения, которая получает такие препараты, как прокаинамид и гидралазин). Соотношение мужчин и женщин, страдающих лекарственной волчанкой, практически одинаково (правда, у женщин незначительно увеличена заболеваемость волчанкой, индуцированной прокаинамидом). СКВ в 2–4 раза чаще диагностируется у чернокожего населения и лиц испанского происхождения, нежели у белокожих. Напротив, заболеваемость лекарственной волчанкой чернокожего населения в 6 раз ниже, чем таковая у представителей белой расы.

12. Нарастает ли тяжесть клинических проявлений лекарственной волчанки после отмены препарата, ее вызвавшего?

Нет. Практически во всех случаях наблюдается улучшение состояния больного уже через несколько дней или недель после прекращения приема препарата. Если этого не происходит, следует усомниться в правильности диагноза.

13. К Вам на консультацию направлена пациентка, у которой имеются лихорадка, артрит, плеврит и высокий титр АНА. В анамнезе — прием прокаинамида в течение последних двух лет. К сожалению, это единственный препарат, который подавляет ее тяжелую аритмию. Лечащий ее кардиолог хочет продолжить терапию, если это возможно. Какие лабораторные исследования необходимо выполнить, чтобы дифференцировать лекарственную и идиопатическую СКВ у данной больной?

У пациентов с волчанкой, индуцированной прокаинамидом, выявляется ограниченный спектр специфичных АНА. Исследования на антитела к гистонам и односпиральной ДНК почти всегда дают положительный результат. В специализированной лаборатории можно выяснить, что антитела к гистонам преимущественно направлены против комплекса H2A–H2B с ДНК. При идиопатической СКВ антитела к гистонам (если таковые определяются) могут быть специфичны для данного комплекса, но могут реагировать и с отдельными гистонами, и с другими гистоновыми комплексами. Как уже рассматривалось ранее, у пациентов с СКВ также встречаются антитела к двуспиральной ДНК, Sm-антигену, Ro/SS-A, La/SS-B, которые редко обнаруживаются у больных лекарственной волчанкой. Гипокомплементемия при лекарственной волчанке тоже наблюдается редко.

14. Противопоказано ли применение прокаинамида или других лекарственных препаратов, индуцирующих волчаночный синдром, больным СКВ? Могут ли эти препараты привести к обострению заболевания?

Нет. Пациенты, входящие в группу с риском развития лекарственной волчанки, сильно отличаются от группы риска по развитию СКВ. На сегодняшний день нет доказательств того, что препараты, способные вызвать волчаночный синдром, как-то меняют или ухудшают течение СКВ. Однако, если есть возможность, больному с СКВ назначают альтернативный препарат во избежание сомнений при обострении СКВ в будущем.

15. Каков главный принцип терапии лекарственной волчанки?

Первый и самый важный принцип лечения данного заболевания — *отмена препарата, спровоцировавшего волчаночный синдром.*

16. Какова тактика ведения пациентки с вызванной прокаинамидом лекарственной волчанкой, клиническая картина которой представлена лихорадкой, артритом и плевритом?

Первое и непременное условие — отмена прокаинамида. У большинства больных вскоре после отмены препарата клинические проявления постепенно уменьшаются. В качестве симптоматического лечения назначают НПВС. Незначительное число пациентов с тяжелым течением заболевания нуждаются в коротком курсе терапии преднизолоном, особенно при наличии у них таких осложнений, как плеврит, перикардит или легочные инфильтраты. Весьма эффективное средство для подавления (при необходимости) симптомов лекарственной волчанки — стероиды. Применять более токсичные препараты (азатиоприн или циклофосфамид) для лечения лекарственной волчанки обычно не требуется.

17. Больная поступила в клинику повторно, спустя 8 мес после лечения по поводу волчанки, индуцированной приемом прокаинамида. Клинические проявления волчаночного синдрома исчезли через 4 нед после отмены прокаинамида и короткого курса терапии преднизолоном. Пациентка не принимает преднизолон

уже более 6 мес; при этом клиническая картина заболевания отсутствует, однако вновь проведенное исследование сыворотки крови показало, что АНА содержатся в высоком титре. Каков план лечения данной больной?

В настоящее время лечение не требуется. Нет ничего необычного в том, что тест на АНА в сыворотке крови остается положительным по прошествии нескольких месяцев и даже лет после перенесенного волчаночного синдрома, несмотря на быстрое исчезновение всех клинических проявлений заболевания. У вышеописанной пациентки волчаночный синдром не разовьется до тех пор, пока она снова не станет принимать вызвавший заболевание препарат.

18. Каким образом лекарственные препараты (в частности прокаинамид и гидралазин) индуцируют выработку волчаночных аутоантител и клинические проявления заболевания? Есть ли какие-либо данные, полученные с помощью экспериментальных моделей лекарственной волчанки на животных?

К развитию лекарственной волчанки приводит неспособность N-ацетилтрансферазы к превращению этих веществ в организме. Таким образом, у "медленно ацетилирующих" людей чаще вырабатываются АНА и развивается клиническая картина заболевания. Выявлено, что активированные нейтрофилы способны превращать вызывающие волчаночный синдром препараты в вещества, цитотоксичные для лимфоцитов и других клеток. В процессе участвует фермент миелопероксидаза. Выдвинута гипотеза, что важную роль в развитии заболевания играет повреждение иммунной системы этими токсичными метаболитами, которые, возможно, и приводят к высвобождению аутоантител или нарушению регуляции иммунного ответа.

Патогенез лекарственной волчанки до конца не ясен. Создание модели лекарственной волчанки на животных пока также не увенчалось успехом.

Избранная литература

Fritzler M. J., Rubin R. L. Drug-induced lupus. In: Wallace D. J., Hahn B. H. (eds): Dubois' Lupus Erythematosus, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 442–453.

Hess E. V., Mongey A. B. Drug-related lupus. Bull. Rheum. Dis., 40(4): 1–8, 1991.

Jiang X., Khursigara G., Rubin R. L. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. Science, 266: 810–813, 1994.

Kotzin B. L., O'Dell J. R. Systemic lupus erythematosus. In: Frank M. M., Austen K. F., Claman H. N., Unanue E. R. (eds). Samter's Immunologic Diseases, 5th ed. Boston, Little, Brown & Co, 1995, 667–697.

Monestier M., Kotzin B. L. Antibodies to histones in systemic lupus erythematosus and drug-induced lupus syndromes. Rheum. Dis. Clin. North Am., 18: 415–436, 1992.

Portanova J. P., Arndt R. E., Tan E. M., Kotzin B. L. Anti-histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions. J. Immunol., 138: 446–451, 1987.

Rubin R. L., Burlingame R. W., Arnett J. E., et al. IgG but not other classes of anti-(H2A-H2B-DNA) is an early sign of procainamide-induced lupus. J. Immunol., 154: 2483–2493, 1995.

Solinger A. M. Drug-related lupus: Clinical and etiologic considerations. Rheum. Dis. Clin. North Am., 14: 187–202, 1988.

Tortoritis M. C., Tan E. M., McNally E. M., Rubin R. L. Association of antibody to histone complex H2A-H2B with symptomatic procainamide-induced lupus. N. Engl. J. Med., 318: 1431–1436, 1988.

ГЛАВА 22. СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

David H. Collier, M.D.

1. Дайте определение системной склеродермии (ССД).

Системная склеродермия (*sclero* — уплотнение, *derma* — кожа) — это редкое заболевание соединительной ткани, наиболее характерное проявление которого -- уплотнение или фиброз кожи. Заболевание отличается полиморфизмом — как по степени вовлечения внутренних органов, так и по течению и тяжести клинических проявлений.

Американским институтом ревматологии разработаны предварительные критерии диагностики данного заболевания.

Главный критерий

Склеродермическое поражение кожи проксимальнее пястно-фаланговых или плюснефаланговых суставов

Малые критерии

Склеродактилия

Рубчики на дистальных фалангах пальцев

Двусторонний базальный фиброз легких

Для установления диагноза ССД требуется наличие главного и двух малых критериев. Однако распознать с помощью данных критериев ранние стадии заболевания невозможно.

2. Какова классификация склеродермии?

1. **Ограниченная (очаговая) склеродермия:** поражение кожи вследствие фиброза дермы без вовлечения внутренних органов.
   а. **Кольцевидная:** единичные или множественные (генерализованные) очаги поражения в виде бляшек с преимущественным поражением кожи туловища.
   б. **Линейная склеродермия:** очаги в виде полос уплотненной кожи, локализуются чаще на конечностях, но могут распространяться и на лицо (*удар саблей*).
2. **Системная склеродермия.**
   а. **Диффузная склеродермия:** фиброз кожи локализуется проксимальнее локтевых или коленных суставов, включая шею и туловище. У данной группы больных может наблюдаться феномен Рейно в течение первого года болезни; у них также чаще поражаются внутренние органы: легкие, почки, сердце. Нередко при этой форме выявляются антитела к топоизомеразе-1 (анти-Scl-70-антитела) и в исключительных случаях — антитела к центромерам.
   б. **Лимитированная склеродермия:** фиброз кожи кистей, предплечий и стоп, но может затрагивать лицо и шею. У данной группы больных феномен Рейно наблюдается годами, у них также развиваются телеангиэктазии, кальцификаты в коже, а позднее присоединяется легочная гипертензия. У таких пациентов часто определяются антитела к центромерам.
3. **Перекрестный (overlap) синдром:** склеродермия в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями.

3. Что такое CREST-синдром?

Этот термин применим к подгруппе больных, страдающих лимитированным системным склерозом и имеющих:

C — Calcinosis (кальциноз);
R — Reynaud's phenomenon (феномен Рейно);
E — Esophageal dysmotility (нарушение моторики пищевода);
S — Sclerodactyly (склеродактилия);
T — Telangiectasias (телеангиэктазии).

Однако лучше использовать термин "**лимитированный системный склероз**", поскольку CREST-синдром описан у очень ограниченного числа пациентов с лимитированным системным склерозом.

4. У кого развивается системная склеродермия?

Системная склеродермия диагностируется преимущественно у женщин (соотношение женщин и мужчин — 3 : 1) в возрасте от 35 до 64 лет. Заболевание редко встречается у детей, а также у взрослых до 30 лет. Немного чаще болеют женщины негроидной расы детородного возраста, но если рассматривать данные относительно всех возрастных периодов, выраженного преобладания системной склеродермии у чернокожих пациентов по сравнению с белыми не обнаруживается.

5. Каковы заболеваемость и распространенность системной склеродермии?

Данные исследований, анализирующих количество уточненных диагнозов системной склеродермии за определенный период, очень сильно различаются. Исследования, проведенные до 1975 г., показывают, что **заболеваемость** (число новых случаев заболевания/популяционная группа/период) составляла 0,6–2,3 случаев на 1 млн населения. По данным исследований, проводимых после 1975 г., заболеваемость составляет 6,3–12 случаев на 1 млн населения. Выводы о **распространенности** заболевания осуществляются на основании данных о заболеваемости; специальных исследований по этой проблеме не проводится. Так, до 1975 г. распространенность системной склеродермии составляла 4 случая на 1 млн населения, а после 1975 г. — уже более 126 случаев на 1 млн. Это означает, что врач общей практики за период своей врачебной деятельности наблюдает в среднем один случай системной склеродермии.

6. Опишите поражения кожи при системной склеродермии.

Основной признак системной склеродермии — **уплотнение кожи**, развивающееся вследствие патологической выработки коллагена I типа фибробластами кожи, а также избыточных отложений гликозаминогликанов и фибронектина во внеклеточном матриксе. В очагах уплотнения кожи атрофируются потовые железы и выпадают волосы. Внешне у больного имеются пораженные и непораженные участки кожи. Однако исследования показали наличие проколлагена-1 и адгезивных молекул во всех участках дермы, что свидетельствует о генерализованном протекании патологического процесса. Уплотнение кожи начинается на пальцах и кистях рук практически во *всех* случаях системной склеродермии. Если первые очаги появились на других участках, следует подумать об очаговых формах склеродермии или об эозинофильном фасциите.

Кальциноз — это отложения гидроксиапатитов в коже, которые преимущественно локализуются на кистях (особенно в области проксимальных межфаланговых суставов и ногтевых фаланг), вокруг суставов и над костными выступами (особенно на

разгибательной поверхности локтевого и коленного суставов), однако не исключено их обнаружение и на других участках тела. Отложения кальция твердые, шероховатые, обычно безболезненные на ощупь; величина их варьируется от 1 мм до нескольких сантиметров. Они могут воспаляться, инфицироваться или изъязвляться. При вскрытии очага выделяется белая крошковатая масса.

Телеангиэктазии — это расширенные венулы, капилляры и артериолы. При системной склеродермии телеангиэктазии имеют вид овальных или неправильной формы пятен величиной 2–7 мм в диаметре и располагаются на кистях, лице, губах и слизистой оболочке полости рта. Чаще всего они встречаются при лимитированной форме системной склеродермии.



Натяжение кожи лица у больной, страдающей системной склеродермией. Обратите внимание на выраженные радиальные морщины вокруг рта (симптом кисета)

7. Опишите дальнейшую эволюцию этих видов поражения кожи.

Поражение кожи с ее уплотнением и натяжением проходит разные стадии эволюции. Однако у большинства больных, не получающих лечения, кожа становится мягче или атрофируется через 3–10 лет от начала заболевания. Тяжесть поражения внутренних органов не уменьшается с улучшением состояния кожи и может со временем усиливаться.

Кальциноз сохраняется годами. Его очень трудно лечить, эффективная терапия не разработана. В настоящее время используют варфарин (1–2,5 мг/сут в целях ингибирования Gla-белка матрикса), гидроксид алюминия, дилтиазем, пробенецид и бисфосфонаты в высоких дозах.

Телеангиэктазии, как правило, сопровождаются только косметическими неудобствами. Со временем они самопроизвольно исчезают. Для их удаления с некоторым успехом применяется лазеротерапия.

8. Что такое феномен Рейно?

Феномен Рейно — это эпизодические, самопроизвольно купирующиеся и обратимые вазомоторные расстройства, проявляющиеся симметричным изменением цвета пальцев кистей и стоп, иногда ушей, носа и губ. Порядок изменения цвета таков: **побледнение, цианоз и эритема** (белый, синий и красный цвета), которые возникают

при охлаждении и/или стрессовой ситуации. Для установления диагноза феномена Рейно не обязательно наблюдать все три цвета: достаточно эпизодического появления побледнения или цианоза, после которых возникает эритема или кожа приобретает обычный цвет. При этом больные могут жаловаться на онемение, покалывание или боль в пораженных участках (глава 78).

9. Как отличить первичный феномен Рейно от вторичного?

Первичный феномен Рейно — идиопатический, развивается без видимой причины, то есть органического поражения сосудов. Пациенты предъявляют жалобы только на изменение цвета конечностей, у них нет поражений внутренних органов. Данное состояние называется **болезнью Рейно**.

Вторичный феномен Рейно проявляется как симптом какого-либо заболевания — системной склеродермии, смешанного заболевания соединительной ткани, системной красной волчанки или некоторых злокачественных опухолей.

10. У кого развивается феномен Рейно?

В основном у молодых женщин. Распространенность болезни Рейно в общей популяции составляет примерно 10 %, а среди женщин молодого возраста — 20–30 %.

Феномен Рейно выявляется почти у всех пациентов с системной склеродермией, причем у 70 % из них он служит ранним проявлением заболевания.

11. Какие исследования у пациента с феноменом Рейно подтвердят наличие у него системной склеродермии на ранней стадии?

- Наличие антинуклеарных антител, антител к центромерам или антител к топоизомеразе 1 (анти-Scl-70-антитела).
- Изменения капиллярного русла ногтевого ложа — уменьшение числа капилляров и/или их дилатация (глава 78).
- Явления тендовагинита: утолщения по ходу сухожилий и шум трения в области сухожильных влагалищ.
- Плотный отек пальцев или ног.
- Сопутствующий рефлюкс-эзофагит.

12. Как лечить феномен Рейно?

Пациентам с феноменом Рейно прежде всего необходимо содержать руки и тело в тепле. Многие из них все время носят перчатки. При выходе на холод можно пользоваться химическими грелками. Иногда помогают ванночки с теплой водой.

Больной непременно должен бросить курить. У больных, страдающих системной склеродермией, этот метод практически неэффективен.

Применяются различные вазодилататоры, и в первую очередь — антагонисты кальция (прежде всего нифедипин). Дилтиазем и другие новые блокаторы кальциевых каналов назначаются в том случае, если у больного имеется непереносимость нифедипина. Дозы препаратов увеличивают до тех пор, пока не достигнут желаемого эффекта или же развития побочных эффектов, которые больной не сможет переносить. Празозин, доксазозин и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента также используются как вазодилататоры, но они менее эффективны, чем антагонисты кальция. На пораженные участки кожи 3 раза в день на 20 мин наносят небольшое количество мази с нитроглицерином; данный метод достаточно эффективен, но часто вызывает у пациента головную боль. Также рекомендуется принимать $\frac{1}{2}$ таблетки аспирина в день для уменьшения агрегации тромбоцитов. При тяжелых про-

явлениях синдрома Рейно внутривенно вводят простациклин или его аналог (илопрост).

13. Какова степень поражения органов и систем при диффузной и лимитированной склеродермии?

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ И СИСТЕМ	ДИФФУЗНАЯ (%)	ЛИМИТИРОВАННАЯ (%)
Уплотнение кожи	100	95
Телеангиэктазии	30	80
Кальциноз	5	45
Феномен Рейно	85	95
Артралгии или артриты	80	60
Тендовагинит	65	5
Миопатия	20	10
Нарушение моторики пищевода	75	75
Легочный фиброз	35	35
Легочная гипертензия	< 1	10
Сердечная недостаточность	10	1
Почечный криз	15	1

14. Как развиваются патофизиологические нарушения, лежащие в основе поражения желудочно-кишечного тракта при системной склеродермии?

Хотя длительных наблюдений за прогрессированием анатомических изменений желудочно-кишечного тракта не проводилось, можно с определенной вероятностью воспроизвести цепочку патологических процессов, которые приводят к дисфункции ЖКТ. Первый этап — нарушение нервной регуляции вследствие поражения артериол *vasa nervorum*, что приводит к нарушению моторики. Второй этап — атрофия гладких мышц. И третий — фиброз мышц.

15. Как оценить степень нарушения моторики пищевода при системной склеродермии?

Нарушение моторики пищевода подтверждается манометрическим исследованием, кинеэзофагографией или же обычной серией рентгенографических снимков, контролирующих прохождение бария по пищеводу. На практике манометрия применяется редко (хотя и относится к самым чувствительным исследованиям) из-за плохой переносимости ее больными. Эндоскопию назначают для выявления рефлюкс-эзофагита, кандидоза, феномена “пищевода Барретта” и стриктур нижних отделов пищевода.

16. Как лечить нарушение моторики пищевода у пациентов с системной склеродермией?

Лечение направлено на снижение осложнений, возникающих вследствие заброса кислого содержимого желудка в пищевод: эзофагита, стриктур или аспирации желудочного содержимого во сне. Изголовье кровати обязательно поднимают на 10 см; использование большого количества подушек может только ухудшить состояние, поскольку в положении полусидя желудок у больного поджимается. Прием пищи прекращается за 3 ч до отхода ко сну. Кислотность желудочного содержимого понижают с помощью вечернего приема антацидов, H_2-гистаминоблокаторов или, при нарастании симптомов, омепразола или лансопразола. Препараты, влияющие на моторику ЖКТ (метоклопрамид или цизаприд), оказывают хорошее воздействие лишь на ранних стадиях заболевания; с нарастанием фиброзных изменений гладкой мускулатуры эти препараты становятся неэффективными.

17. При системной склеродермии могут развиваться поражения как тонкого, так и толстого кишечника. На что жалуются такие больные? Какие симптомы при этом наблюдаются?

К главным проявлениям относятся стаз содержимого кишечника и его дилатация, вызванные нарушением перистальтики, которое также приводит к росту бактериальной микрофлоры. Позднее на первое место выходит синдром нарушения всасывания (синдром мальабсорбции). Больные жалуются на вздутие живота и боли, связанные с расширением просвета кишки и стазом содержимого; у них выявляются симптомы кишечной непроходимости или наблюдается диарея, обусловленная дисбактериозом или нарушением всасывания. Если степень мальабсорбции увеличивается, у пациента появляются симптомы гиповитаминоза или электролитные нарушения.

У пациентов с поражением толстого кишечника при ирригоскопии обнаруживаются дивертикулообразные выпячивания на широком основании (дивертикулы с "открытым ртом"). Необходимо иметь в виду, что исследования с барием относительно противопоказаны больным системной склеродермией, у которых ослаблена моторика кишечника, поскольку существует риск развития у них кишечной непроходимости.



При заполнении барием толстого кишечника у пациента с системной склеродермией выявляются дивертикулы с "широким ртом" (*стрелки*)

18. Как лечить поражения тонкого и толстого кишечника у данных больных?

На ранних стадиях заболевания применяется стимуляция моторики кишечника метоклопрамидом или цизапридом. Для улучшения перистальтики за 30 мин до еды назначают эритромицин (агонист мотилина) по $^1/_2$ таблетки. Сообщается, что в тяжелых случаях наблюдается эффект от ежедневных инъекций октреотида. Клетчатка, применение которой дало хорошие практические результаты, способствует работе толстого кишечника, но может ухудшать проявления со стороны тонкого кишечника.

Диарею следует лечить немедленно, принимая во внимание рост бактериальной микрофлоры. Целесообразно назначение антибиотиков, действующих на флору кишечника (метронидазол, тетрациклин или амоксициллин). В большинстве случаев на фоне антибиотикотерапии диарея прекращается. Применения препаратов, ослабляющих перистальтику (парегорик и лоперамид), необходимо избегать. Если диарея продолжается, значит нужно лечить синдром мальабсорбции. Подавляющей части

7 Зак. 3514

больных прописывают витамины, минеральные элементы и жидкость перед приемом пищи. В переводе на полное парентеральное питание пациенты нуждаются редко.

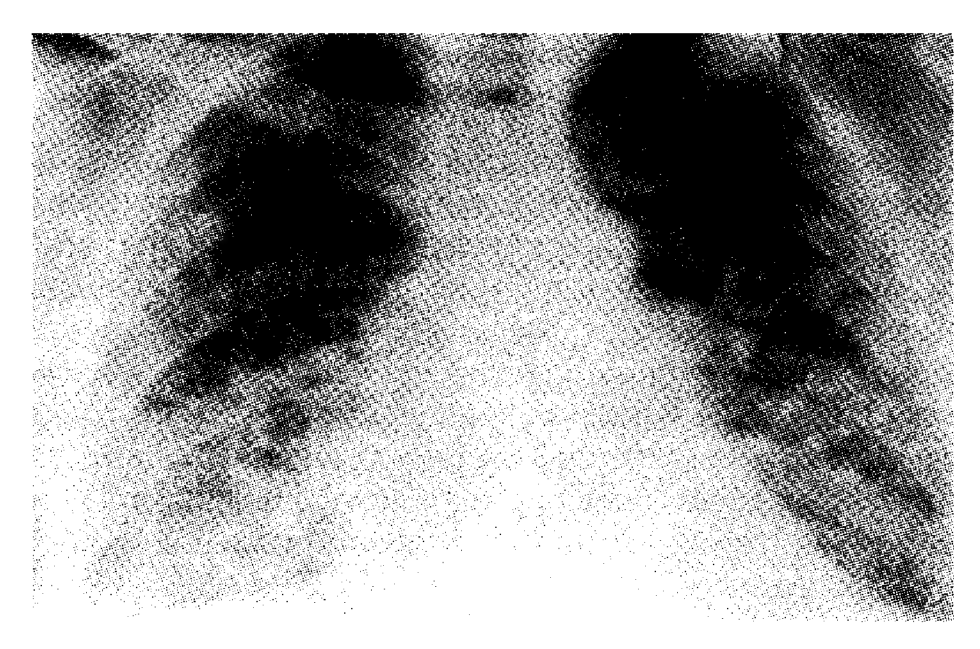
19. Какая форма склеродермии приводит к развитию интерстициального поражения легких, а какая — к легочной гипертензии?

ФОРМА СКЛЕРОДЕРМИИ	ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ	ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
Ограниченная	Отсутствует	Отсутствует
Лимитированная системная (ЛСС)	Обычно двустороннее базальное (20 %) и непрогрессирующее	8–28 % Неблагоприятный прогноз
Диффузная системная	Более часто, чем при ЛСС (31–59 %), прогрессирующее, может стать причиной смерти больного	Очень редко
Перекрестный синдром	Часто (19–85 %, в среднем 38 %), может прогрессировать	21–29 %

20. Опишите клинические проявления легочной патологии, развивающейся при системной склеродермии.

Интерстициальное поражение легких, выявляемое при рентгенологическом исследовании, у многих больных протекает бессимптомно. Клинические проявления нарастают постепенно: появляются одышка и непродуктивный кашель при физической нагрузке, повышенная утомляемость. Со временем одышка наблюдается и в покое. При объективном обследовании характерна крепитация, выслушиваемая в начале вдоха (феномен Велькро). Боли в области грудной клетки, вызванные плевритом, встречаются редко.

Пациенты, страдающие **легочной гипертензией**, отмечают постепенное нарастание тяжести одышки: сначала она возникает при физической нагрузке, а затем и в покое с появлением отеков на ногах. При объективном обследовании выявляются акцент II тона на легочной артерии, ритм галопа из-за перегрузки правого желудочка, шум недостаточности трикуспидального клапана или клапана легочной артерии, набухание вен шеи и отеки на ногах. На рентгенограммах или КТ-сканограммах обнаруживается интерстициальный фиброз преимущественно в нижних отделах легких.



Интерстициальное поражение легких у пациента с системной склеродермией

21. Опишите поражение сердца при системной склеродермии.

По данным патологоанатомических исследований, поражение сердца, не связанное с патологией легких или почек, встречается довольно часто (в 50 % случаев), однако клинические проявления сердечной патологии у больных выражены весьма незначительно. Перикардиальный выпот, а также поражения эндокарда выявляются гораздо чаще уже при вскрытии. У большинства пациентов при склеродермии развивается фиброз миокарда, как правило очаговый, но в равной степени распространяющийся в правом и левом отделах сердца. У многих больных наблюдается поражение коронарных артерий — частное проявление генерализованного поражения сосудов. Применение кортикостероидов в высоких дозах также может усиливать патологию коронарных артерий. У пациентов обнаруживаются нарушения ритма и сердечная недостаточность. Нарушения ритма до появления желудочковых аритмий обычно не лечат. Терапию сердечной недостаточности проводят по обычным схемам.

22. Почечная недостаточность — одно из самых тяжелых осложнений системной склеродермии. Каков механизм развития этого осложнения?

Почечная недостаточность может развиться остро при так называемом "остром почечном кризе" на фоне длительной артериальной гипертензии, реже она развивается постепенно на фоне нормального артериального давления.

Острый почечный криз характеризуется внезапным началом с развитием злокачественной гипертензии с ретинопатией III степени (кровоизлияния по типу "языков пламени" и/или отложений по типу "ватных комочков") или IV степени (отек соска зрительного нерва). Функция почек быстро снижается (в течение месяца). Результаты лабораторных исследований выявляют снижение функции почек, тромбоцитопению потребления, гемолитическую микроангиопатию и повышение концентрации ренина (в 2 раза и более в анализах мочи). Почечный криз обычно развивается у пациентов с **диффузной** формой системной склеродермии и, как правило, в ранние сроки от начала заболевания, в среднем через 3,2 года, в осеннее или зимнее время. Прогноз у таких больных неблагоприятный.

Длительно текущая артериальная гипертензия предрасполагает к развитию почечной недостаточности. Прогрессирование почечной недостаточности на фоне нормального артериального давления, без почечного криза, наблюдается очень редко. Применение больших доз глюкокортикостероидов повышает риск развития почечной недостаточности у пациентов, страдающих системной склеродермией.

23. Какие лечебные мероприятия помогают предотвратить развитие почечной недостаточности у больных, страдающих системной склеродермией?

Назначение ингибиторов **ангиотензинпревращающего фермента** (АПФ) резко уменьшает вероятность и степень поражения почек при системной склеродермии. У всех пациентов с системной склеродермией необходимо поддерживать уровень диастолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. Из ингибиторов АПФ наиболее изучены каптоприл и эналаприл.

24. Каковы поражения костей и суставов при системной склеродермии?

Поражение костей в основном связано с резорбцией костной ткани. Наиболее характерен акросклероз с остеолизом ногтевых фаланг. Описаны явления резорбции ребер, грудины, акромиона, лучевой и локтевой костей. Часто возникают артралгии и утренняя скованность, но эрозивный артрит развивается редко. Наблюдаются деформации кистей и анкилозы, но они обусловлены патологическими фиброзноскле-

ротическими изменениями тканей вокруг суставов, а не поражениями самих суставов. Сухожильные влагалища могут воспаляться, и на поверхность сухожилий и влагалища выпадает фибрин, как при артрите. По ходу сухожилий в области запястья, голеностопных суставов, в подколенной области пальпируются утолщения и определяется шум трения. В основном подобные явления тендовагинита встречаются у больных, страдающих диффузной формой системной склеродермии.



Поражение суставов и кожи при системной склеродермии. Кожа уплотнена, натянута, что привело к деформации и ограничению подвижности пальцев. Обратите внимание на склеродактилию и изъязвление ногтевых фаланг

25. Опишите три типа поражения мышц при системной склеродермии.

1. Умеренная слабость проксимальных мышц вследствие доброкачественной миопатии невоспалительного генеза. Результаты гистологического исследования либо в пределах нормы, либо выявляют атрофию мышечных волокон 2-го типа, которая связана с обездвиженностью и приемом кортикостероидов. Концентрация мышечных ферментов в пределах нормы.

2. Умеренное повышение концентрации мышечных ферментов; наличие симптома "восковообразной" слабости мышц. На биопсии обнаруживаются интерстициальный фиброз и атрофия мышечных волокон. Выявляется умеренная инфильтрация клетками воспалительного ряда.

3. Миопатия воспалительного генеза с повышением концентрации ферментов (как при полимиозите). У таких пациентов следует исключить перекрестный синдром; многие из них рассматриваются как страдающие смешанным заболеванием соединительной ткани.

26. Какие аутоантитела выявляются при диффузной и лимитированной системной склеродермии?

АУТОАНТИТЕЛА	ДИФФУЗНАЯ СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ (%)	ОГРАНИЧЕННАЯ СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ (%)
Антинуклеарные антитела	90–95	90–95
Антитела к топоизомеразе I (Scl-70)	20–30	10–15
Антитела к центромерам	5	50–90
Антитела к РНК-полимеразе III	45	6

27. Воздействие каких химических веществ приводит к развитию склеродермоподобных состояний?

Винила хлорид (подтверждено большим количеством наблюдений)

Кремниевая пыль (впервые выявлено у золотодобытчиков)

Рапсовое масло, загрязненное анилиновым красителем (его использование вызвало токсический синдром, наблюдавшийся в Испании в 1981 г.)

Примесь L-триптофана (привело к массовому возникновению синдрома эозинофилии–миалгии)

Органические растворители

  Ароматические углеводороды (толуол, бензол)

  Алифатические углеводороды

    Хлорированные (трихлорэтилен, перхлорэтилен)

    Нехлорированные (нафтил-*n*-гексан, гексахлорэтан)

Эпоксидная смола

Лекарственные препараты

  Блеомицин

Вещества, подавляющие чувство голода

Силикон (протезы груди)

28. Какие лекарственные средства используются для лечения поражений кожи при системной склеродермии?

Для успешного лечения склеродермии пока не найдено достаточно эффективных препаратов, применявшиеся препараты представлены ниже.

- Колхицин (0,6 мг 2 раза в день) — побочные действия немногочисленны, но эффективность весьма мала.
- *p*-Аминобензойная кислота (3 г 4 раза в день) — побочные действия немногочисленны; назначается для лечения келоидных изменений кожи. Результаты лечения системной склеродермии в эксперименте не проверены.
- D-Пеницилламин (постепенное увеличение дозы до 1000 мг/сут) — по результатам ретроспективных наблюдений (не проверенных экспериментально) выявлена положительная динамика в лечении поражения кожи и интерстициального поражения легких. D-Пеницилламин — относительно токсичный препарат, он наиболее изучен среди всех препаратов, применяющихся при системной склеродермии.
- Хлорамбуцил — неэффективность доказана надежным проспективным исследованием.
- Кортикостероиды — повышают риск развития почечного криза; их назначения следует избегать.
- Имеется ограниченный опыт использования препаратов, в их числе:
  - метотрексат;
  - экстракорпоральная фотохемотерапия (фотоферез);
  - плазмаферез;
  - 5-фторурацил;
  - гамма-интерферон;
  - циклоспорин.

Избранная литература

Althan R. D., Medsger T. A., Bloch D. A., Michel B. A. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum., 34: 403–413, 1991.

Borg E. J. T., Piersma-Wichers G., Smit A. J. et al. Serial nailfold capillary microscopy in primary Raynaud's phenomenon and scleroderma. Semin Arthritis Rheum., 24: 40–47, 1994.

Claman H. N., Giorno R. C., Seibold J. R. Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma: The myth of the "uninvolved skin". Arthritis Rheum., 34: 1495–1501, 1991.

Clements P. J., Furst D. E. (eds). Systemic Sclerosis. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996.

Donohoe J. F. Scleroderma and the kidney. Kidney Int., 41: 462–477, 1992.

Janosik D. L., Osborn T. G., Moore T. L. et al. Heart disease in systemic sclerosis. Semin. Arthritis Rheum., 19: 191–200, 1989.

LeRoy E. C., Black C., Fleischmajer R. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. J. Rheumatol., 15: 202–205, 1988.

Medsger T. A. Treatment of systemic sclerosis. Ann. Rheum. Dis. 50: 877–886, 1991.

Meehan R., Spencer R. Systemic sclerosis. Immunol. Allergy Clin. North Am., 13: 313–334, 1993.

Sjogren R. W. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. Arthritis Rheum., 37: 1265–1282, 1994.

Steeh V. D., Costantino J. P., Shapiro A. P. et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: Relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. Ann. Intern. Med., 113: 352–357, 1990.

Steen V. D., Lanz J. K., Conte C. et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis: A retrospective study. Arthritis Rheum., 37: 1290–1296, 1994.

Steen V. D., Medsger T. A. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 16: 641–654, 1990.

Steen V. D., Owens G. R., Fino G. J. et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum., 28: 759–767, 1985.

Weiner E. S., Hildebrandt S., Senecal J. L. et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase 1 antibodies in Raynaud's disease: A prospective study. Arthritis Rheum., 34: 68–77, 1991.

ГЛАВА 23. СИНДРОМ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ МИАЛГИИ, ДИФФУЗНЫЙ ФАСЦИИТ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И РЕВМАТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, СВЯЗАННОЕ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ СИЛИКОНОВЫХ ПРОТЕЗОВ ГРУДИ

Gregory J. Dennis, M.D.

СИНДРОМ ЭОЗИНОФИЛЬНОЙ МИАЛГИИ

1. Перечислите характерные клинические признаки синдрома эозинофильной миалгии (СЭМ), наблюдаемые в начале заболевания.

Миалгии
Макулопапулезная эритема
Периферические отеки
Лихорадка
Слабость
Уменьшение массы тела

2. Какие проявления СЭМ развиваются позже?

Уплотнение кожи по типу склеродермии
Ксеростомия
Алопеция
Проксимальная миопатия
Периферическая нейропатия

3. СЭМ — болезнь Старого или Нового Света?

Диагноз СЭМ впервые был поставлен в 1989 г. в США, когда заболевание приобрело массовый характер. Наибольшее количество заболевших было отмечено в восточных штатах США, а первые случаи были зарегистрированы в Лос-Аламосе, штат Нью-Мексико. За пределами США зафиксировано очень мало случаев заболевания. При дальнейшем наблюдении за пациентами был выявлен широкий спектр клинических проявлений СЭМ.

4. С каким химическим веществом связывают развитие СЭМ?

С L-триптофаном (пищевой добавкой). СЭМ — заболевание, похожее на токсический синдром, вызванный употреблением денатурированного рапсового масла в Испании (1981 г.).

5. Какие три основных симптома выделены Центром контроля за заболеваниями (ЦКЗ) в качестве диагностических критериев для регистрации заболевших?

1. Эозинофилия в крови более 10^9/л.
2. Генерализованные сильные боли в мышцах, ограничивающие повседневную двигательную активность больного.
3. Невозможность объяснить появление вышеуказанных симптомов наличием новообразования или инфекционного заболевания.

6. Какое количество случаев СЭМ, отвечавших полностью всем критериям ЦКЗ, зарегистрировано в США?

ЦКЗ зарегистрировал более 1500 случаев (в том числе 38 — с летальным исходом). Больных, по-видимому, было гораздо больше, однако поскольку имеющиеся у них симптомы не соответствовали всем критериям ЦКЗ, то их не зарегистрировали как пациентов с СЭМ.

7. Перечислите наиболее вероятные осложнения СЭМ.

Склеродермоподобное уплотнение кожи	Нейропатия
Гиперпигментация	Миопатия
Миалгии	Одышка
Болезненные сокращения мышц (*крампи*)	Ухудшение самочувствия
Артралгии	Слабость

8. При каких заболеваниях поражение кожи сходно с таковым при СЭМ?

С эозинофильным фасциитом и системной склеродермией.

9. В какой период развивается поражение кожи при СЭМ?

В первые 3–6 мес от начала заболевания. Отек не всегда предшествует появлению кожного поражения, чаще оно возникает на фоне узелкового муциноза кожи. Склеродермоподобное уплотнение кожи распространяется так же, как и при различных формах идиопатической системной склеродермии — может быть диффузным, ограниченным или очаговым. Кроме того, у больных, страдающих СЭМ, наблюдается гиперпигментация кожи.

10. Какие проявления системной склеродермии нетипичны для СЭМ?

Феномен Рейно, очаги ишемического повреждения пальцев, уплотнения по ходу сухожилий и акросклероз.

11. Как дифференцировать СЭМ от эозинофильного фасциита (ЭФ)?

1. У больных СЭМ отмечается гораздо большее число случаев развития системного поражения, лихорадки, и они чаще нуждаются в госпитализации.
2. Воспалительные процессы при СЭМ протекают как в дерме, так и в подлежащих тканях, в то время как при эозинофильном фасциите воспаление происходит преимущественно в подлежащих тканях.
3. При СЭМ чаще развиваются периневральные воспалительные инфильтраты.
4. При ЭФ в биопсийном материале обнаруживается больше отложений иммуноглобулинов и комплемента.

12. Каковы проявления поражения мышц при СЭМ?

- Внезапные миалгии — один из характерных признаков СЭМ. Через год от начала заболевания миалгии сохраняются более чем у 50 % пациентов.
- Сильные болезненные спазмы мышц наблюдаются у 43–90 % больных с хроническим течением СЭМ.
- Миопатия развивается в начале заболевания или позже; в большинстве случаев причиной ее является перимиозит, реже — мионекроз или микроангиопатия.

13. Какие типы поражения периферических нервов обнаруживаются у больных СЭМ?

Аксонная сенсорно-двигательная полинейропатия — наиболее частое поражение периферических нервов. Реже диагностируются множественный мононеврит, демиелинизирующая нейропатия и постуральный тремор.

14. Соответствует ли степень клинических проявлений нейропатии при СЭМ данным электродиагностических исследований?

Клинические проявления сенсорной нейропатии наблюдаются часто, но их степень не всегда соответствует результатам электродиагностических исследований. Данное об-

стоятельство можно объяснить тем, что стандартное измерение скорости проведения импульса по нерву не позволяет зарегистрировать поражение мелких кожных нервов.

15. Сколь значима слабость у больных, страдающих СЭМ?

Слабость является важной проблемой у большинства пациентов с самого начала заболевания. Она развивается у 95 % больных СЭМ и служит одной из главных причин нетрудоспособности.

16. Назовите патогномоничные симптомы СЭМ.

Для этого заболевания нет патогномоничных симптомов. На ранней стадии проявлений мало: болезненность мышц при пальпации и высыпания на коже – вот, пожалуй, и все, что можно обнаружить. Часто развивается продромальное состояние, похожее на грипп, представленное болью в мышцах, кашлем, одышкой, слабостью. Иногда встречаются другие неспецифические и общие симптомы.

17. Каков главный диагностический признак СЭМ?

Главный диагностический признак СЭМ – высокая степень эозинофилии крови. Чаще всего, однако, она бывает транзиторной и наблюдается только на ранних стадиях заболевания. Отсутствие эозинофилии не препятствует установлению диагноза СЭМ. Также имеет место дегрануляция эозинофилов в кусочках ткани, взятых при биопсии.

18. Опишите основные патологические процессы, обнаруживаемые в мышечной ткани, полученной при биопсии.

Фиброплазия

Инфильтрат из клеток воспаления (эозинофилы в нем выявляются редко). Инфильтрат в основном сконцентрирован в перимизии и фасциальной ткани, но также определяется в эндомизии и периваскулярных областях

Окклюзионная микроангиопатия

19. Как лечить СЭМ?

У пациентов с СЭМ необходимо исключить из рациона продукты, содержащие L-триптофан. Эта мера, однако, не всегда обеспечивает улучшение состояния. Степень ответной реакции организма на глюкокортикостероиды различна, но длительное их применение неэффективно. Данные о дополнительном введении иммуномодуляторов противоречивы.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ФАСЦИИТ (ДИФФУЗНЫЙ ФАСЦИИТ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ)

20. Связан ли эозинофильный фасциит (ЭФ) с приемом химических веществ?

Нет. Эозинофильный фасциит – это заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии. Впервые описано в 1974 г., не обусловлено употреблением химических веществ. Оно рассматривается вместе со склеродермией и склеродермоподобными синдромами, но у большинства пациентов с ЭФ, в отличие от таковых со склеродермией, наблюдаются феномен Рейно и поражение капилляров ногтевого ложа (появлению их у некоторых больных способствует тяжелая физическая нагрузка).

21. Перечислите самые ранние клинические проявления ЭФ.

Диффузный отек

Скованность

Болезненность пораженных участков

22. Каковы типичные области поражения при ЭФ?

Обычно изменение кожи возникает одновременно на всех пораженных участках. Наиболее частый вариант распространения патологического процесса — симметричное поражение конечностей: при этом проксимальные отделы страдают в большей степени, чем дистальные.

В начальном периоде ЭФ нередко происходят тяжелые индуративные изменения кожи и подлежащих тканей пораженных областей, сопровождающиеся появлением так называемого симптома "апельсиновой корки". Хотя индуративные процессы развиваются в основном на конечностях, не исключено вовлечение в процесс туловища и лица.

23. Какая патология опорно-двигательного аппарата наблюдается у больных, страдающих ЭФ?

При ЭФ поражаются фасции, поэтому у многих больных отмечается раннее появление синдрома карпального канала; иногда развиваются сгибательные контрактуры пальцев.

24. Характерна ли эозинофилия для всего периода заболевания?

Эозинофилия часто наблюдается на ранних стадиях заболевания, однако со временем она, как правило, уменьшается. Степень эозинофилии не соответствует активности заболевания.

25. Встречаются ли при ЭФ осложнения со стороны крови?

Да, самые различные. У незначительного числа больных описаны случаи тромбоцитопении, апластической анемии и миелодиспластического синдрома. Предполагают, что патогенез этих состояний связан с аутоиммунными механизмами. Вышеуказанные осложнения развиваются в любом периоде болезни, вне зависимости от степени тяжести заболевания.

26. Какое гистологическое исследование лучше всего подтверждает диагноз ЭФ?

Глубокая трепанобиопсия пораженного участка. Кусочек исследуемой ткани должен содержать участок кожи, подкожной клетчатки, фасции и мышечные волокна. Хотя процессы воспаления и фиброза присутствуют во всех слоях, они наиболее выражены в фасции. Воспалительный инфильтрат богат лимфоцитами, плазмоцитарными клетками и гистиоцитами. Могут обнаруживаться также эозинофилы, особенно на ранних стадиях заболевания.

27. Какие еще изменения, кроме эозинофилии, обнаруживаются при лабораторных исследованиях?

Практически у всех больных, кроме эозинофилии, выявляется только один лабораторный признак — **гипергаммаглобулинемия**. В основном повышение общего количества гаммаглобулинов происходит за счет фракции IgG.

28. Опишите течение заболевания у пациентов, страдающих ЭФ.

У большинства пациентов проявления заболевания со временем самопроизвольно уменьшаются, и через 2 года или позже наступает полная ремиссия. У некоторых, менее удачливых больных наблюдается персистирующее или рецидивирующее течение ЭФ. Развитие стойких контрактур приводит к постоянной потере трудоспособности.

29. Существуют ли эффективные методы лечения ЭФ?

При использовании кортикостероидов происходит существенное и быстрое снижение как степени эозинофилии, так и фасциита. Данные об эффективности применения других лекарственных препаратов (в частности циметидина, гидроксихлорохина, пеницилламина и иммунодепрессантов) весьма различны.

30. Каков показатель прогрессирования заболевания у пациентов, не получающих никакого лечения?

У таких больных воспалительные процессы в фасциях вызывают развитие контрактур в 85 % случаев. Кроме того, на ранее индуративно измененных участках кожи после спадения отека часто развивается симптом "апельсиновой корки".

31. Распространяются ли воспалительные процессы за пределы фасции?

Клеточная инфильтрация глубоких слоев дермы обнаруживается более чем у 30 % пациентов. Имело место распространение воспалительного инфильтрата на соединительную ткань эпимизия и перимизия. Однако некроз мышечных волокон с фагоцитозом наблюдается редко.

32. Когда у больного подозревается ЭФ?

При наличии у него следующих признаков:

- склеродермоподобное уплотнение кожи;
- нераспространение уплотнения кожи на пальцы;
- эозинофилия крови;
- отсутствие феномена Рейно.

РЕВМАТИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, СВЯЗАННОЕ С ИМПЛАНТАЦИЕЙ СИЛИКОНОВЫХ ПРОТЕЗОВ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (В ПОРЯДКЕ ДИСКУССИИ)

33. Назовите некоторые известные осложнения пластических вмешательств, увеличивающих объем молочной железы.

- Инфицирование.
- Кровотечения.
- Местный некроз кожи.
- Образование капсулы.
- Разрыв имплантата.

34. Когда появились первые сообщения о развитии заболеваний соединительной ткани у пациенток с протезами молочных желез?

Первое сообщение о заболевании соединительной ткани после протезирования молочных желез появилось в 1964 г. в Японии. Как оказалось, у одной пациентки наступило резкое улучшение состояния после удаления чужеродной субстанции. Первое упоминание в англоязычной литературе относится к 1979 г. Эти наблюдения преимущественно касались женщин, у которых пластика молочных желез проводилась методом инъекций силикона или парафина, не прошедших медицинские испытания.

У пациенток с протезами молочных желез были выявлены следующие заболевания соединительной ткани: системная склеродермия, смешанное заболевание соединительной ткани, ревматоидный артрит, СКВ и сухой синдром (синдром Шегрена).

Многие пациентки жаловались на постоянную слабость, артралгии и миалгии, что не укладывается в клиническую картину какого-либо определенного заболевания соединительной ткани.

35. Какие типы медицинских полимеров по аналогии с силиконом могут гипотетически вызывать заболевание соединительной ткани?

Полидиметилсилоксан (ПДМС) — полимер, который широко применяется в различных областях: от пищевой промышленности до косметической и медицинской. Протезы молочной железы, которые вызывают заболевание соединительной ткани, изготавливают с использованием геля, получаемого в основном путем добавления винила к ПДМС.

36. Какое заболевание соединительной ткани развивается наиболее часто? Отличаются ли его клинические проявления от таковых при идиопатической форме этого заболевания?

Предполагают, что у пациенток с протезами молочных желез повышается риск возникновения различных заболеваний соединительной ткани, но самое серьезное беспокойство вызывает заболеваемость **системной склеродермией**. Клинические проявления системной склеродермии у пациенток с силиконовыми протезами молочных желез до сегодняшнего дня ничем не отличаются от таковых у пациенток без протезов.

37. Способствует ли удаление силиконового протеза молочной железы выздоровлению или улучшению состояния больной?

О выздоровлении или улучшении состояния пациенток после удаления протеза сообщается, однако такие случаи весьма немногочисленны. У этих пациенток обычно развивались ревматоидный артрит или СКВ, а не склеродермия. Тем не менее обратимость патологических процессов после удаления протезов свидетельствует о вероятном повышении связи между наличием силиконовых имплантатов и заболеванием соединительной ткани.

38. Играет ли силикон роль адъюванта при заболевании соединительной ткани?

В настоящее время нет веских научных доказательств предположения, что силикон выступает в качестве адъюванта. Следовательно, использование термина *адъювантная болезнь человека* по отношению к данной группе пациентов представляется неправильным. Предположительно, механизм заболевания, спровоцированного силиконом, можно объяснить тем, что:

1. Медицинский силикон содержит 25–33 % кремния, который, как показали исследования, дает адъювантный эффект и вызывает продукцию антител.
2. Силикон реагирует с участием клеток и образованием гранулем.

39. Существуют ли диагностически значимые особенности в результатах лабораторных исследований у пациенток с заболеваниями соединительной ткани на фоне имплантированных протезов молочных желез?

На сегодняшний день не выявлено никаких лабораторных признаков, позволяющих выделить из группы пациенток с протезами молочных желез тех, у кого впоследствии возникнут осложнения. Серологических или иных различий в лабораторных данных у больных с патологией соединительной ткани, имеющих протезы, и у пациенток с идиопатическими формами заболеваний также не обнаружено. У пациенток с сили-

коновыми протезами молочной железы часто определяются антинуклеарные антитела, но степень выраженности острофазовой реакции соответствует объективным данным наличия воспалительного процесса.

40. Помогают ли визуализирующие исследования выявлению пациентов с риском развития заболевания соединительной ткани (спорная проблема)?

Методы визуализации (маммография или МРТ молочных желез) помогают обнаружить разрыв имплантата у больной перед операционным вмешательством, однако не обладают диагностической ценностью при определении степени риска развития заболевания соединительной ткани у данной пациентки.

41. Повышает ли разрыв имплантата риск развития заболевания соединительной ткани?

До сих пор не доказано, что наличие видимого разрыва имплантата увеличивает степень риска развития заболевания соединительной ткани. Со временем происходит фрагментация поверхности большинства имплантатов молочной железы, что приводит к утечке, миграции или распространению содержимого имплантата в окружающие ткани. Согласно одной из гипотез, силиконовый гель способен просачиваться сквозь эластическую оболочку протеза.

42. Какие специфические рекомендации относительно силиконовых протезов молочных желез разработаны в США?

Применять силиконовые гелевые протезы в США не разрешено. Для определения взаимосвязи между силиконовыми протезами и заболеваниями соединительной ткани необходимы тщательные проспективные исследования с наблюдением за контрольной группой.

43. Показали ли проспективные исследования с наблюдением за контрольной группой взаимосвязь между силиконовыми протезами грудных желез и заболеваниями соединительной ткани?

На сегодняшний день проводились лишь ретроспективные исследования, причем в самых обширных и лучше всего проведенных из них не обнаружено статистически достоверной взаимосвязи между наличием силиконовых протезов грудных желез и заболеваниями соединительной ткани. Ни в одном исследовании не определено, обусловлены ли неспецифические жалобы относительно костно-мышечной системы наличием протезов молочной железы. Американский институт ревматологии, проводивший вышеуказанные исследования, опубликовал заключение, в котором отрицается взаимосвязь между силиконовыми протезами молочных желез и развитием заболеваний соединительной ткани. Столь однозначный вывод вызвал многочисленные споры и дискуссии. Но, к сожалению, хорошего проспективного исследования с наблюдением за контрольной группой и с участием достаточного количества больных до сих пор так и не проведено.

44. Какие еще имплантаты могут вызвать заболевания соединительной ткани или симптомы поражения костно-мышечной системы?

Протез височно-нижнечелюстного сустава
Силиконовые части протезов суставов
Подкожные инъекции коллагена
Инъекции парафина с целью увеличения объема груди

Избранная литература

Angell M. Do breast implants cause systemic disease? Science in the courtroom. N. Engl. J. Med., 330: 1748–1749, 1994.

Bridges A. J., Conley C., Wang G. et al. A clinical and immunologic evaluation of women with silicone breast implants and symptoms of rheumatic disease. Ann. Intern. Med., 118: 929–936, 1993.

Fock K. M., Feng P. H., Tey B. H. Autoimmune disease developing after augmentation mammoplasty: Report of 3 cases. J. Rheumatol., 11: 98–100, 1984.

Gabriel S. E., O'Fallon W. M., Kurland L. T. et al. Risk of connective tissue diseases and other disorders after breast implantation. N. Engl. J. Med., 330: 1697–1702, 1994.

Kaufman L. D. The evolving spectrum of eosinophilia myalgia syndrome. Rheum. Dis. Clin. North Am., 20: 973–995, 1994.

Lakhanpal S., Ginsberg W. W., Michet C. J. et al. Eosinophilic fasciitis: Clinical spectrum and therapeutic responses in 52 cases. Semin. Arthritis Rheum., 17: 221–319, 1988.

Martin R. W., Duffy J., Engel A. G. et al. The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan ingestion. Ann. Intern. Med., 113: 124–134, 1990.

Michet C. J., Doyle J. A., Ginsburg W. W. Eosinophilic fasciitis: Report of 15 cases. Mayo Clin. Proc., 56: 27–34, 1981.

Philen R. M., Posada M. Toxic oil and eosinophilia-myalgia syndrome: May 8–10, 1991, World Health Organization meeting report. Semin. Arthritis Rheum., 23: 104–124, 1993.

Rodnan G. P., Di Bartolomeo A. G., Medsger T. A. Eosinophilic fasciitis: Report of seven cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome. Arthritis Rheum., 18: 422–423, 1975.

Sánchez-Guerrero J., Colditz G. A., Karlson E. W. et al. Silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases and symptoms. N. Engl. J. Med., 332: 1666–1670, 1995.

Shulman L. E. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: A new syndrome. J. Rheumatol., 1 (Suppl. 1): 46, 1974.

Shulman L. E. Diffuse fasciitis with eosinophilia: A new syndrome. Arthritis Rheum., 20: 133, 1977.

Varga J., Schumacher H. R., Jimenez S. A. Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants. Ann. Intern. Med., 111: 377–383, 1989.

Varga J., Uitto J., Jimenez S. A. The cause and pathogenesis of the eosinophilia-myalgia syndrome. Ann. Intern. Med., 116: 140–147, 1992.

ГЛАВА 24. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Robert T. Spencer, M.D.

1. Какие заболевания включены в группу идиопатических воспалительных миопатий?

Полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ) — наиболее распространенные из группы редких заболеваний, вызывающих негнойное воспаление мышечной ткани. Кроме них, в эту группу входят миозит с клеточными включениями, эозинофильный миозит, гигантоклеточный миозит и очаговый или фокальный миозит.

2. Какова классификация ПМ и ДМ?

Наиболее известная из всех классификаций предложена Bohan и Peter:

1. Полимиозит взрослых.
2. Дерматомиозит взрослых.
3. ПМ/ДМ в сочетании со злокачественной опухолью.
4. Детский дерматомиозит (реже ПМ).
5. ПМ/ДМ в сочетании с другими заболеваниями соединительной ткани.

3. Какова эпидемиология этих заболеваний?

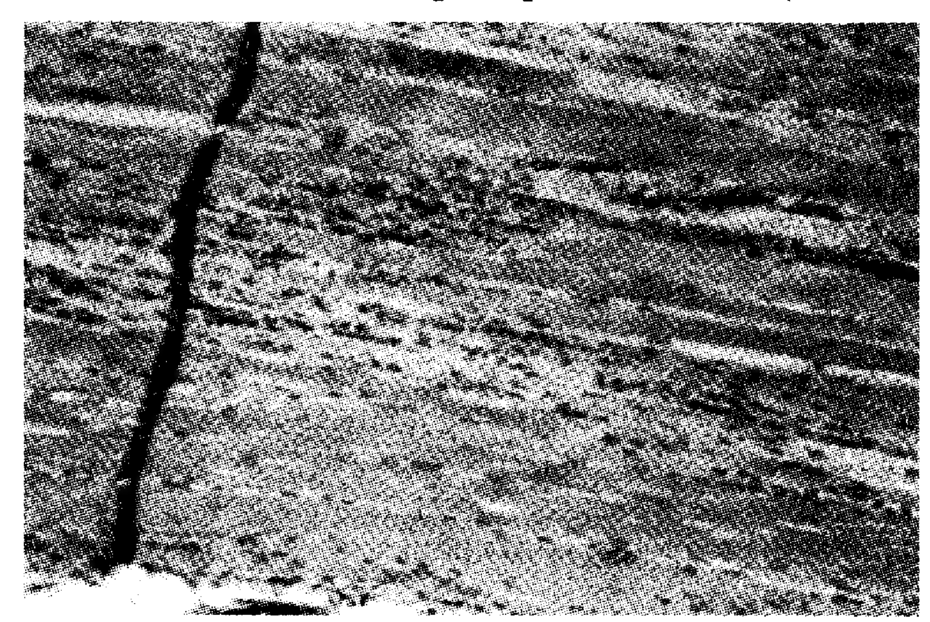
- Заболеваемость составляет 2–10 случаев на 1 млн населения в год.
- Наблюдаются 2 возрастных пика заболеваемости: первый — в 10–15 лет, второй — в 45–55 лет.
- В целом заблеваемость у женщин и мужчин составляет 2–3 : 1; при ДМ у детей — 1 : 1, а при сочетании ПМ/ДМ с другими заболеваниями соединительной ткани — 8–10 : 1.
- В США американцы африканского происхождения заболевают ПМ/ДМ чаще, чем белые (3–4 : 1).

4. Перечислите главные диагностические критерии ПМ/ДМ.

- **Мышечная слабость проксимальных мышц конечностей.** Развивается на ранних стадиях болезни; поражаются преимущественно мышцы тазового и плечевого пояса, шеи. Мышцы лица и глазные мышцы вовлекаются в процесс крайне редко. Как правило, болевые ощущения весьма незначительны или отсутствуют.
- **Повышение активности мышечных ферментов.** Активность креатинкиназы увеличивается практически у всех больных в остром периоде заболевания. К другим признакам поражения мышц относятся миоглобинемия, миоглобинурия, повышение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, альдолазы и лактатдегидрогеназы.
- **Результаты неврологических исследований.** На электромиограмме (ЭМГ) при ПМ/ДМ определяются полифазные потенциалы действия мышечных волокон (ПДМВ) с низкой амплитудой и короткой продолжительностью. Такие изменения прямо противоположны тем, что наблюдаются при неврологических расстройствах, для которых типичны полифазные ПДМВ с высокой амп-

литудой и удлиненной продолжительностью (глава 13). Скорость проведения нервного импульса при неврологических расстройствах нарушается. Результаты исследований скорости проведения нервного импульса в пределах нормы при идиопатических воспалительных миопатиях, за исключением миозита с клеточными включениями, при котором вслед за поражением мышц развивается поражение нервов.

- **Биопсия мышц.** Биопсия мышц проводится во всех случаях для подтверждения окончательного диагноза. Обычно обнаруживают проявления воспаления между мышечными волокнами и вокруг мелких сосудов в сочетании с некрозом мышечных волокон и их регенерацией. При ПМ происходит инфильтрация эндомизия клетками хронического воспаления. Большинство этих клеток являются цитотоксичными $CD8^+$ Т-лимфоцитами. При ДМ определяется немного другая картина: инфильтрат из клеток хронического воспаления наблюдается как вокруг мелких сосудов, так и в эндомизии и состоит преимущественно из $CD8^+$ Т-лимфоцитов, однако значительную его часть составляют также $CD4^+$ Т-лимфоциты и В-лимфоциты.
- **Типичные высыпания на коже при дерматомиозите** (см. ниже).



Биопсия скелетной мышцы: воспалительный инфильтрат и некроз мышечных волокон у больного, страдающего полимиозитом

5. Назовите поражения кожи при дерматомиозите.

"Гелиотропная" (с лиловым оттенком) эритема. Локализуется на веках, в области скул, лба и носогубных складок. (Веки и носогубные складки, как правило, не поражаются при СКВ.)

Папулы Готтрона. Представлены эритематозными с синюшным оттенком, выступающими над поверхностью кожи элементами сыпи с локализацией на разгибательных поверхностях проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов (глава 20, вопрос 10).

V-образная сыпь. Сливающаяся эритематозная сыпь на груди и шее.

Симптом "шали". Эритематозная сыпь на верхней части спины и верхних отделах рук.

Руки "мастерового". Трещины на коже подушечек пальцев.

Поражение ногтевых валиков. Гиперемия ногтевых валиков, гиперкератоз, расширение капиллярных петель (глава 78).

Кальциноз подлежащих тканей. Наблюдается практически только при ювенильной форме ДМ; участки кальциноза подчас очень обширны.

6. При соблюдении каких правил результаты биопсии мышц наиболее достоверны?

- Проводите биопсию мышцы, слабость которой выражена, но не в крайне тяжелой степени.
- Проводите биопсию мышцы на противоположной стороне по отношению к той, с которой снимали ЭМГ и получили патологические результаты (т. е. выполняйте нейродиагностические исследования на одной стороне, а биопсию берите из мышцы противоположной стороны, основываясь на результатах ЭМГ). Во избежание ложных результатов (ЭМГ-артефактов) не производите биопсию мышцы, если недавно на ней осуществлялась ЭМГ.
- В поиске участка для биопсии в трудных случаях поможет МРТ. Участки воспаления мышц вызывают повышение интенсивности сигнала на Т2-сканограммах (таким образом определяются области отека/воспаления).



МРТ больного миозитом. На Т2-сканограммах выявляется увеличение интенсивности сигнала (*стрелки*)

7. Как проявляются двигательные нарушения при ПМ/ДМ?

Большинство пациентов отмечают постепенное (в течение 3–6 мес) нарастание мышечной слабости. Слабость очень выражена, более всего страдают мышцы плечевого и тазового пояса, шеи.

8. Перечислите другие проявления ПМ/ДМ, кроме поражения кожи и мышц.

Общие симптомы: слабость, субфебрильная лихорадка, похудание.

Опорно-двигательный аппарат: артралгии/артриты (20–70 %).

Дыхательная система: интерстициальное поражение легких (5–10 %), аспирационная пневмония, слабость дыхательных мышц, легочная гипертензия.

Система органов пищеварения: нарушение моторики пищевода (10–30 %), перфорации кишечника вследствие васкулита (ювенильный ДМ).

Сердце: изменения на ЭКГ (нарушения проводимости, аритмии), миокардит.

Сосуды: васкулит, проявляющийся развитием сетчатого ливедо, изъязвлениями кожи (ювенильный ДМ); феномен Рейно (20–40 %).

Прочие: проявления других заболеваний соединительной ткани, если ПМ/ДМ возникает при перекрестном синдроме или в сочетании со смешанным заболеванием соединительной ткани.

9. Имеется ли связь между ПМ/ДМ и злокачественным опухолевым процессом?

Злокачественная опухоль либо уже диагностирована на момент появления признаков ПМ, либо ее обнаруживают во время обследования больного (обычно в первые 1–2 года) примерно у 10 % взрослых пациентов с ПМ и у 15 % взрослых пациентов с ДМ. Сочетания с ПМ/ДМ описаны при раке легких, желудка, яичника, молочных желез, поджелудочной железы, при ходжкинской лимфоме и других опухолях. Наличие этой связи довольно долго оспаривалось, однако сегодня развитие ДМ на фоне опухоли представляется очень важным фактом. Более того, широко рекомендуется больных с ПМ, и особенно с ДМ, обследовать на предмет злокачественного новообразования. Обследование непременно должно включать тщательно собранный анамнез и объективный осмотр (молочных желез, малого таза, предстательной железы), анамнез кала на скрытую кровь, обзорную рентгенограмму грудной клетки, маммограмму и стандартные лабораторные тесты.

10. Какие изменения в лабораторных исследованиях выявляются при ДМ/ПМ?

- **Неспецифические изменения:**
  повышение активности мышечных ферментов;
  повышение СОЭ (у 50 % больных).
- **Неспецифичные для миозита аутоантитела:**
  АНА (50–80 %);
  антитела к РНК (СЗСТ и перекрестный синдром);
  антитела к PM-Scl (сочетание ПМ и склеродермии);
  анти-Ku-антитела (сочетание ПМ и склеродермии).
- **Аутоантитела, специфичные для миозита.**

11. Перечислите наиболее часто встречающиеся аутоантитела, специфичные для миозита.

АУТОАНТИТЕЛА	АНТИГЕН	ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ПРИ ПМ/ДМ (%)	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	HLA
Антитела к синтетазе (анти-Jo-1)	Аминоацил-тРНК-синтетаза	20–50	Синдром антител к синтетазе	DRw52, DR3
Анти-SRP-антитела	Распознающие сигналы частицы	< 5	Тяжелый, резистентный ПМ	DRw52, DR5
Анти-Mi-2-антитела	?	5–10	Классический ДМ	DRw53, DR7

12. Какое клиническое значение имеет выявление аутоантител, специфичных для миозита?

Обнаружение данных аутоантител оказывает помощь в прогнозировании заболевания и его возможных клинических проявлений. Так, при наличии анти-Jo-1-антител у пациента повышается риск развития (помимо прочих редких осложнений) интерстициального поражения легких (ИПЛ).

	АНТИТЕЛА К СИНТЕТАЗЕ	АНТИ-SRP-АНТИТЕЛА	АНТИ-MI-2-АНТИТЕЛА
Начало заболевания	Острое; весной	Очень острое; зимой	Острое
Клинические проявления	ПМ >> ДМ ИПЛ (40–60 %) Артрит (деформирующий, неэрозивный) Руки "мастерового" Феномен Рейно	Тяжелое течение ПМ Поражение сердца	Классический ДМ V-образная сыпь и симптом "шали" Гиперемия ногтевых валиков Гиперкератоз
Ответ на применение стероидов	Относительно благоприятный	Неблагоприятный	Благоприятный

13. Какие заболевания необходимо дифференцировать от воспалительных миопатий?

Токсические и лекарственные миопатии

Нервно-мышечные заболевания

Мышечные дистрофии (в частности Дюшенна)

Нарушение нервно-мышечной передачи (*myasthenia gravis*, синдром Итона–Ламберта)

Денервационные заболевания (боковой амиотрофический склероз)

Эндокринные нарушения

Гипотиреоз

Гипертиреоз

Акромегалия

Болезнь Кушинга

Болезнь Аддисона

Инфекционные миозиты

Бактериальные (*Staphylococcus, Streptococcus, Borrelia burgdorferi*)

Вирусные (ВИЧ, аденовирус, вирус гриппа)

Паразитарные инфекции (*Toxoplasma, Trichinella, Taenia*)

Метаболические миопатии

Болезни накопления гликогена (болезнь МакАрдля или дефицит мышечной фосфорилазы, дефицит кислой мальтазы)

Нарушение жирового обмена (недостаточность карнитина, недостаточность карнитинпальмитилтрансферазы)

Митохондриальные миопатии

Прочие патологические состояния

Другие ревматические заболевания (например, ревматическая полимиалгия, фибромиалгический синдром, полиартриты, системные васкулиты)

Карциноматозная нейромиопатия

Острый рабдомиолиз

Органная недостаточность (уремия, печеночная недостаточность)

Нарушения питания (мальабсорбция, дефицит витаминов E, D)

Электролитные расстройства (гипо- и гиперкальциемия, гипокалиемия, гипофосфатемия)

Саркоидоз

14. Как лечить ПМ/ДМ?

Препаратами выбора в лечении ПМ/ДМ являются **кортикостероиды**. Как правило, преднизолон назначают по 1–1,5 мг/кг/сут в несколько приемов, и эта доза сохраня-

ется до наступления ремиссии заболевания (уменьшения мышечной слабости и возвращения концентрации мышечных ферментов к норме). Затем дозу постепенно снижают под контролем возможного обострения процесса.

К иммунодепрессантам прибегают при угрожающих жизни состояниях и при неэффективности монотерапии стероидами. Чаще всего используют метотрексат и азатиоприн. Циклофосфамид и циклоспорин применяют редко, хотя по некоторым данным, они достаточно эффективны.

Имеются сообщения (**из области экспериментальной терапии**) о том, что в тяжелых, резистентных к терапии случаях эффективно введение иммуноглобулина внутривенно. У небольшого количества пациентов проводили плазмаферез, результаты получились сомнительными.

Уже на ранних стадиях заболевания, когда процессы воспаления в мышцах и мышечная слабость наиболее выражены, у больного необходимо осуществлять **реабилитационные мероприятия**, которые сначала включают пассивные/активные движения под руководством инструктора; с уменьшением слабости и выраженности воспалительных процессов в двигательный режим больного постепенно добавляют упражнения на укрепление мышц.

15. Каков прогноз ПМ/ДМ в целом?

Клинические подгруппы. 5-летняя выживаемость одинакова при идиопатическом ПМ/ДМ и при сочетании с заболеваниями соединительной ткани, она составляет более 85 %. У больных ПМ/ДМ в сочетании с новообразованием прогноз значительно хуже.

Серологические подгруппы. У пациентов, у которых обнаруживаются анти-Mi-2-антитела, прогноз весьма благоприятный, а 5-летняя выживаемость превышает 90 %. Больные, у которых отсутствуют специфичные для миозита антитела, и те, у кого выявляются антитела к синтетазе, имеют менее благоприятный прогноз, но 5-летняя выживаемость у них все же достигает 65 % и более. Самый плохой прогноз отмечается у пациентов с анти-SRP-антителами: 5-летняя выживаемость у них составляет приблизительно 30 %.

16. Что представляет собой миозит с клеточными включениями?

Миозит с клеточными включениями (МКВ) преимущественно диагностируется у белокожих мужчин после 50 лет. Мышечная слабость нарастает медленно. Поражаются проксимальные мышцы, но на ранних стадиях заболевания процесс также распространяется и на дистальные мышцы. Слабость, как правило, двусторонняя, но может наблюдаться и асимметричность поражения. Ноги, особенно мышцы передней поверхности бедра, страдают в большей степени, чем мышцы рук; не исключено развитие выраженной мышечной атрофии.

У некоторых пациентов встречается умеренная периферическая нейропатия с утратой глубоких сухожильных рефлексов. При ЭМГ определяются признаки мышечного и невропатического поражения. У таких больных крайне редко отмечается поражение легких, сердца, суставов. Иногда выявляются антинуклеарные антитела, но наличие аутоантител, специфичных для миозита, (анти-Jo-1-антитела) нетипично. При биопсии мышцы обнаруживаются очаги скопления клеток хронического воспаления без атрофии мышечных волокон вокруг. Воспалительный инфильтрат состоит преимущественно из $CD8^+$-лимфоцитов. Характерный признак МКВ при исследовании биоптата мышцы — вакуоли с красным ободком, содержащие бета-амилоид. Заболевание плохо поддается иммуносупрессивной терапии, течение болезни медленное, пациенты нуждаются в постоянном уходе.

17. Как дифференцировать полимиозит от миозита с клеточными включениями?
Хотя МКВ и полимиозит относятся к одной группе воспалительных миопатий, они неодинаковы как по клиническим проявлениям, так и по иммунологическим характеристикам.

	МКВ	ПОЛИМИОЗИТ
Эпидемиология	М > Ж Возраст — > 50 лет	Ж > М Возраст — любой
Поражение мышц	Проксимальные и дистальные Асимметричность поражения	Проксимальные Симметричность поражения
Поражение других органов	Нейропатия	Интерстициальное поражение легких, артриты, поражение сердца
Антинуклеарные антитела	Выявляются иногда	Выявляются часто
Антитела, специфичные для миозита	Отсутствуют	Выявляются
ЭМГ	Миопатические и невропатические изменения	Миопатические изменения
Биопсия мышц	Инфильтрат из $CD8^+$-лимфоцитов Вакуоли с красным ободком, содержащие бета-амилоид	Инфильтрат из $CD8^+$-лимфоцитов
Ответ на иммуносупрессивную терапию	Отсутствуют	Часто положительный

Избранная литература

Bernard P., Bonnetblanc J. M. Dermatomyositis and malignancy. J. Invest. Dermatol., 100: 128S, 1993.

Bunch T. W. Polymyositis: A case history approach to the differential diagnosis and treatment. Mayo. Clin. Proc., 65: 1480, 1990.

Dalakas M. C. Medical progress: Polymyositis, dermatomyositis, and inclusion-body myositis. N. Engl. J. Med., 325: 1487, 1991.

Kagen L. J. Inflammatory muscle disease: Management. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994.

Medsger T. A., Oddis C. V. Inflammatory muscle disease: Clinical features. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994.

Miller F. W. Humoral immunity and immunogenetics in the idiopathic inflammatory myopathies. Curr. Opin. Rheumatol., 3: 902, 1991.

Plotz P. H. Not myositis: A series of chance encounters. JAMA, 268: 2074, 1992.

Plotz P. H., Dalakas M. C., Leff R. L. et al. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. Ann. Intern. Med., 111: 143, 1989.

Plotz P. H., Rider L. G., Targoff I. N. et al. Myositis: Immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. Ann. Intern. Med., 122: 715, 1995.

Sigurgeirsson B., Lindelöf B., Edhag O. et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis: A population-based study. N. Engl. J. Med., 326: 363, 1992.

Wortmann R. L. Inflammatory diseases of muscle. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Wortmann R. L. Proximal weakness of unknown etiology. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994.

ГЛАВА 25. ПЕРЕКРЕСТНЫЙ СИНДРОМ И СМЕШАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Vance J. Bray, M.D.

1. Каковы различия между смешанным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ), недифференцированным заболеванием соединительной ткани (НЗСТ) и перекрестным синдромом?

Смешанное заболевание соединительной ткани, впервые описанное Шарпом (Sharp и соавт.) в 1972 г., характеризуется комбинацией клинических проявлений, свойственных системной красной волчанке, системной склеродермии и полимиозиту в сочетании с высоким титром антител к ядерному рибонуклеопротеиду в сыворотке крови. У таких пациентов отсутствуют другие аутоантитела, например анти-Sm-, анти-SS-A-, анти-SS-B-антитела и антитела к двуспиральной ДНК. К термину "недифференцированное заболевание соединительной ткани" прибегают в том случае, когда у больного наблюдаются клинические проявления аутоиммунного заболевания и обнаруживаются неспецифические аутоантитела, но нет достаточной совокупности симптомов, позволяющих достоверно диагностировать конкретное заболевание соединительной ткани (например, у пациента имеются артрит воспалительной этиологии и выявлены антинуклеарные антитела). Диагноз перекрестного синдрома ставится в том случае, если у больного достаточно клинических и серологических признаков, чтобы диагностировать конкретное заболевание соединительной ткани, но вдобавок к этому еще присутствуют симптомы другого заболевания (например, у пациента с СКВ определяются ревматоидный фактор в сыворотке крови и эрозивный артрит, сходный с таковым при ревматоидном артрите; перекрестный синдром с сочетанием признаков СКВ и РА известен как rhupus). Сообщается, что более чем у 25 % больных, страдающих одним заболеванием соединительной ткани, развивается перекрестный синдром. Несмотря на то что проявления обеих болезней могут наблюдаться одновременно, обычно симптомы одного заболевания превалируют над симптомами другого.

2. Какое заболевание чаще всего входит в перекрестный синдром? С какими заболеваниями соединительной ткани оно сочетается?

В большинстве случаев перекрестный синдром включает синдром Шегрена в сочетании с РА, СКВ, ССД, ПМ, СЗСТ, первичным билиарным циррозом (ПБЦ), некротизирующим васкулитом, аутоиммунным тиреоидитом, хроническим активным гепатитом, смешанной криоглобулинемией и гипергаммаглобулинемической пурпурой.

3. Каковы ранние клинические признаки СЗСТ? Как они меняются со временем?

Начало СЗСТ характеризуется клиническими признаками склеродермии, СКВ и миозита, появляющимися одновременно или последовательно (см. таблицу). К основным проявлениям, свойственным волчанке, в начале заболевания относятся артралгии и недеформирующий артрит. Изменения кожи, имеющие место на ранних стадиях склеродермии, обычно ограничиваются отечностью кистей рук. Только у весьма незначительного числа пациентов наблюдаются более обширные поражения. Феномен Рейно диагностируют у 90 % больных. Часто встречается нарушение моторики пищевода. Миозит обнаруживают уже на ранних стадиях заболевания более чем у 75 % пациентов. Почки страдают редко. Таких больных успешно лечат корти-

костероидами. Со временем уменьшается степень тяжести проявлений СЗСТ, реже возникают обострения, исчезают симптомы воспаления. Остаются признаки, связанные со склеродермией, такие как склеродактилия, феномен Рейно, нарушение моторики пищевода. У пациентов с СЗСТ меньше выражены артралгии, артрит, серозит, лихорадка, гепатомегалия и спленомегалия. Со временем понижается частота развития лимфаденопатий и симптомов поражения мышц. Вовлечение в патологический процесс почек на поздних стадиях также нехарактерно.

Частота встречаемости клинических признаков у пациентов с СЗСТ в начале и в конце периода наблюдения (средняя длительность периода — 12 лет)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ	ВСТРЕЧАЕМОСТЬ (%)	
	В НАЧАЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	В КОНЦЕ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ
Суставной синдром	93	64
Отечность или склеродермоподобные изменения кожи кистей	71	43
Феномен Рейно	93	71
Нарушение моторики пищевода	57	43
Поражение мышц	50	29
Лимфаденопатия	71	21
Лихорадка	36	0
Гепатомегалия	21	0
Серозит	29	0
Спленомегалия	21	0
Поражение почек	7	7
Анемия	64	14
Лейкопения	57	57
Гипергаммаглобулинемия	79	64

4. Какие еще аутоиммунные синдромы обычно сочетаются с первичным билиарным циррозом?

Около 4 % больных, страдающих ПБЦ, имеют перекрестный синдром с CREST– вариантом склеродермии (кальциноз, феномен Рейно, нарушение моторики пищевода, склеродактилия, телеангиэктазии). CREST-синдром, как правило, развивается раньше ПБЦ в среднем на 14 лет, хотя иногда сначала появляется ПБЦ. Антитела к центромерам, обычно выявляемые при CREST-синдроме, определяются у 10–29 % пациентов с ПБЦ. Аналогично, антимитохондриальные антитела, обнаруживаемые главным образом при ПБЦ, находят у 18–27 % пациентов с CREST-синдромом.

5. Кто чаще болеет СЗСТ?

У женщин показатель встречаемости смешанного заболевания соединительной ткани более чем в 15 раз выше, чем таковой у мужчин. Средний возраст пациентов — 37 лет, болеют люди от 5 до 80 лет. Расовой или этнической предрасположенности к заболеванию не выявлено. Хотя точных данных по распространенности СЗСТ нет, все же оно диагностируется чаще, чем ССД и ПМ, но реже, чем СКВ.

6. Назовите основные частые клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта при СЗСТ.

Симптомы поражения ЖКТ и их частота, проанализированные в группе из 61 пациента с СЗСТ, представлены в таблице. Самые распространенные проявления те

же, что и при склеродермии: снижение тонуса верхнего и нижнего пищеводных сфинктеров, ухудшение перистальтики пищевода, рефлюкс-эзофагит с его осложнениями и аспирация желудочного содержимого. Нарушение функции пищевода обнаруживается при обследовании более чем у 85 % больных, хотя подчас оно протекает бессимптомно. У некоторых пациентов тонус пищевода повышается после назначения кортикостероидной терапии. Поражения кишечника при СЗСТ развиваются реже, чем при склеродермии. Из других редких осложнений со стороны ЖКТ наблюдаются васкулит брыжеечных сосудов, острый панкреатит, хронический активный гепатит.

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта при СЗСТ

СИМПТОМ	ЧАСТОТА (%)
Изжога или отрыжка	48
Дисфагия	38
Диспепсия	20
Диарея	8
Запоры	5
Рвота	3

7. Какие клинические проявления со стороны легких наблюдаются у пациентов с СЗСТ? Как вести таких больных?

Легочная патология у пациентов с СЗСТ наблюдается часто — в $^2/_3$–$^3/_4$ общего числа случаев.

Клинические признаки поражения легких при СЗСТ (%)

Жалобы	
Одышка	16
Боли и тяжесть в области грудной клетки	7
Кашель	5
Данные рентгенографического обследования	
Интерстициальные изменения	19
Небольшой плевральный выпот	6
Неспецифический пневмонит	4
Утолщение плевры	2
Сегментарные ателектазы	1
Исследование функции дыхания	
Рестриктивные изменения	69
Снижение диффузии СО	66
Легочная гипертензия	23

Тактика ведения таких больных включает выявление специфических нарушений и назначение адекватной терапии. Пневмонит или плеврит, развивающиеся вследствие активно текущего воспаления, чувствительны к нестероидным противовоспалительным средствам или кортикостероидам. Для лечения интерстициального поражения легких также могут быть использованы другие препараты (азатиоприн или циклофосфамид), хотя на сегодняшний день недостаточно данных для того, чтобы оценить их эффективность. Пролиферация интимы сосудов приводит к легочной гипертензии; свой вклад в ее развитие вносит к тому же спазм сосудов легких, который купируется вазодилататорами (например, блокаторами кальциевых каналов). Повреждению ткани легких способствует и аспирация вследствие поражения пищево-

да, в связи с чем рекомендуется включать в схему лечения антациды, даже при отсутствии симптомов рефлюкса.

8. Какие клинические проявления со стороны нервной системы наблюдаются при СЗСТ?

Тяжелые поражения центральной нервной системы нехарактерны для СЗСТ. Чаще всего диагностируется невралгия тройничного нерва, как и при ССД. Нередко пациенты предъявляют жалобы на головные боли, однако судороги и психозы встречаются у весьма незначительной части больных.

9. Перечислите типичные лабораторные признаки СЗСТ.

Лабораторные признаки СЗСТ

ПРИЗНАК	ЧАСТОТА (%)
Анемия	75
Лейкопения	75
Ложноположительные тесты на сифилис	10
Ревматоидный фактор	50
Антинуклеарные антитела	100
Антитела к рибонуклеопротеину	100
Гипокомплементемия	25

Анемия обычно развивается как проявление хронического заболевания. Положительная реакция Кумбса определяется у 60 % больных, хотя клиническая картина гемолитической анемии нетипична. Тромбоцитопения для пациентов с СЗСТ нехарактерна. Скорость оседания эритроцитов, как правило, увеличена и соответствует степени активности заболевания. Гипокомплементемия клинически не проявляется.

10. Что такое РНП?

РНП — это экстрактивный ядерный антиген, который в основном содержит белки и рибонуклеиновую кислоту. Он принадлежит к группе малых ядерных рибонуклеопротеинов (snRNP) — важных медиаторов экспрессии генов. РНП выявляется при СЗСТ в высоком титре (более 1 : 600 в реакции гемагглютинации). Титр антител к РНП может изменяться со временем, но он не соответствует степени активности или тяжести заболевания. Наличие высокого титра антител к РНП проявляется крапчатым свечением ядер при флюоресцирующей окраске на антинуклеарные антитела. При СЗСТ антитела к РНП являются единственными специфичными антинуклеарными антителами. Эти антитела также обнаруживаются и при других ревматических заболеваниях, например СКВ, но в меньшем титре и в сочетании с иными антителами, например к ДНК и/или Sm-антигену.

11. Каковы течение и прогноз СЗСТ?

При СЗСТ редко развиваются угрожающее жизни поражение почек и неврологические расстройства. Главная причина летальности у данных больных — прогрессирующая легочная гипертензия и ее осложнения со стороны сердца. Сложилось общее мнение, что больные с СЗСТ имеют лучший прогноз, чем больные СКВ, однако из-за большой вариабельности клинических проявлений и степени тяжести заболевания было бы неправильным утверждать, что при СЗСТ имеет место благоприятный прогноз. Тяжесть состояния и летальность определяются поражением жизненно важных органов.

Как правило, при волчаночноподобных проявлениях артрита и плеврита показаны нестероидные противовоспалительные средства, антималярийные препараты, преднизолон в низких дозах (< 20 мг/сут), иногда — метотрексат. При воспалительном миозите назначают высокие дозы преднизолона (60 мг/сут), редко — метотрексат или азатиоприн. Признаки склеродермии — феномен Рейно, дисфагию и рефлюкс-эзофагит — лечат по схеме, приведенной в главе 22. Хорошие результаты может принести агрессивная терапия миокардита и/или ранней стадии легочной гипертензии кортикостероидами и циклофосфамидом. Симптоматическую и прогрессирующую легочную гипертензию пробуют лечить введением простациклина внутривенно, ингибиторами АПФ и/или блокаторами кальциевых каналов — с ограниченным эффектом. В тяжелых случаях единственным методом терапии является пересадка легких, хотя опыт ее выполнения при СЗСТ весьма невелик.

Избранная литература

Bennett R. M. Scleroderma overlap syndromes. Rheum. Dis. Clin. North Am., 16: 185–198, 1990.

Cervera R., Khamashta M. A., Hughes G. R. V. "Overlap" syndromes. Ann. Rheum. Dis., 49: 947–948, 1990.

Doria A., Bonavina L., Anselmino M. et al. Esophageal involvement in mixed connective tissue disease. J. Rheumatol., 18: 685–690, 1991.

Lundberg I., Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies: A prospective study of 32 patients. J. Rheumatol., 18: 1511–1519, 1991.

Lundberg I., Nyman U., Pettersson I., Hedfors E. Clinical manifestations and anti-(U1)snRNP antibodies: A prospective study of 19 anti-RNP antibody positive patients. Br. J. Rheumatol., 31: 811–817, 1992.

Marshall J. B., Kretschmar J. M., Gerhardt D. C. et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. Gastroenterology, 98: 1232–1238, 1990.

Mukerji B., Hardin J. G. Undifferentiated, overlapping and mixed connective tissue diseases. Am. J. Med. Sci., 305: 114–119, 1993.

Nimelstein S. H., Brody S., McShane D. et al. Mixed connective tissue disease: A subsequent evaluation of the original 25 patients. Medicine, 59: 239–248, 1990.

Prakash U. B. S., Luthra H. S., Divertie M. B. Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. Mayo Clin. Proc., 60: 813–821, 1985.

Sharp G. C., Irvin W. S., Tan E. M. et al. Mixed connective tissue disease — an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am. J. Med., 52: 148–159, 1972.

ГЛАВА 26. СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Vance J. Bray, M.D.

1. Что такое синдром Шегрена, что известно о самом Шегрене?
Генрих Шегрен родился в 1899 г. в Стокгольме. В 1927 г. он получил степень доктора медицины в Каролинском институте. В 1933 г. опубликовал монографию, в которой описал сочетание сухости глаз с артритом. Шегрен также первым применил окрашивание роговицы бенгальским розовым для выявления ее повреждений и ввел термин "*сухой кератоконъюнктивит*" для описания поражения глаз. Синдром Шегрена – это системное заболевание, к типичным признакам которого относятся сухость глаз, сухость полости рта и артрит.

2. Какие существуют альтернативные названия синдрома Шегрена?
Синдром Шегрена также известен как болезнь Микулича (Mikulicz), синдром Гужеро (Gougerot), сухой синдром и аутоиммунная экзокринопатия. Сочетание сухости глаз, сухости полости рта и увеличение экзокринных желез впервые описали Хадден (Hadden), Лебер (Leber) и Микулич в конце XIX в. Гужеро в 1925 г. и Шегрен в 1933 г. связали эти проявления с полиартритом и наличием системного поражения.

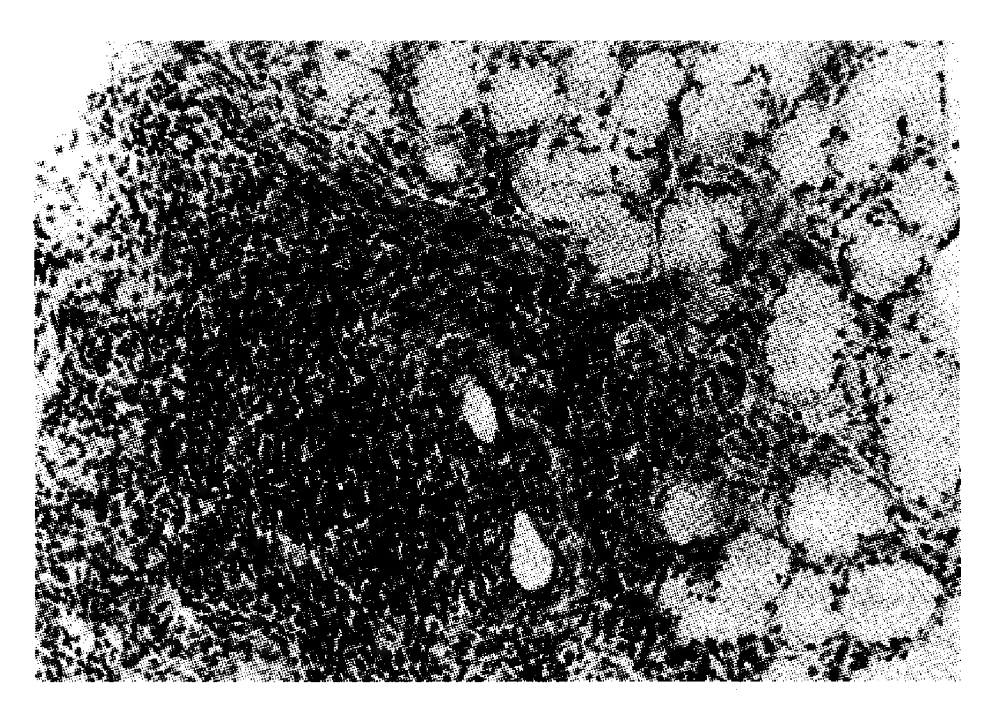
3. У кого в основном развивается синдром Шегрена?
Как правило, у женщин среднего возраста. Заболеваемость среди женщин и мужчин определяется соотношением 9 : 1; возраст – обычно 30–50 лет. У детей синдром Шегрена практически не встречается.

4. Каковы различия между первичным и вторичным синдромами Шегрена?
Клинические проявления первичного и вторичного синдромов Шегрена одинаковы. **Первичный синдром** Шегрена диагностируют при отсутствии другого ревматического заболевания, ассоциации с HLA-B8-DR3 и обнаружении антинуклеарных антител к Ro/SS-A и La/SS-B. **Вторичный синдром** Шегрена диагностируют при наличии проявлений другого (основного) системного заболевания; чаще всего таковым оказывается ревматоидный артрит. Иммуногенетические и серологические маркеры соответствуют основному заболеванию (например HLA-DR4, если это ревматоидный артрит).

5. Как часто встречается синдром Шегрена?
По существующим оценкам, 1–2 млн американцев страдают синдромом Шегрена, причем у большинства из них он не диагностирован. Распространенность первичного синдрома Шегрена аналогична таковой у системной красной волчанки и составляет 1 : 1000 человек. Количество случаев вторичного синдрома Шегрена оценивается по остальным историям болезни. Приблизительно у 30 % пациентов с ревматоидным артритом выявляется вторичный синдром Шегрена.

6. Какие патологические процессы лежат в основе синдрома Шегрена?
Проявления синдрома Шегрена – результат лимфоцитарной инфильтрации железистых и нежелезистых органов. Лимфоцитарная инфильтрация слюнных и слезных желез приводит к нарушению выработки ими слюнной и слезной жидкости. Лимфоцитарная инфильтрация других органов, например легких и ЖКТ, вызывает различные нарушения

их деятельности. Инфильтрат состоит преимущественно из $CD4^+$ Т-хелперов. В-клетки составляют примерно 20 % и продуцируют большое количество иммуноглобулинов.



Биопсийный материал малой слюнной железы: видна мононуклеарная инфильтрация и разрушение ткани железы. (Из: The Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology. 1991; с разрешения.)

7. Каковы типичные ранние проявления первичного синдрома Шегрена?

Ксерофтальмия	47 %
Ксеростомия	42 %
Артралгии/артриты	28 %
Увеличение околоушной железы	24 %
Феномен Рейно	21 %
Лихорадка/слабость	10 %
Диспареуния	5 %

8. Какие глазные симптомы преобладают при синдроме Шегрена?

Пациенты часто жалуются на сухость или боль в глазах, отсюда и название заболевания — **сухой конъюнктивит**, или **ксерофтальмия**. Такие больные испытывают ощущение наличия инородного тела или песка в глазах, а также жжение, зуд, неясное зрение; у них отмечаются покраснение глаз и/или светобоязнь. К концу дня состояние ухудшается — по-видимому, вследствие испарения влаги с поверхности глаз за то время, пока глаза открыты. Этот признак позволяет однозначно дифференцировать ксерофтальмию от блефарита, при котором веки из-за воспаления покрываются корочками и наибольший дискомфорт пациент чувствует утром при пробуждении.

9. Каковы (помимо синдрома Шегрена) причины сухости глаз?

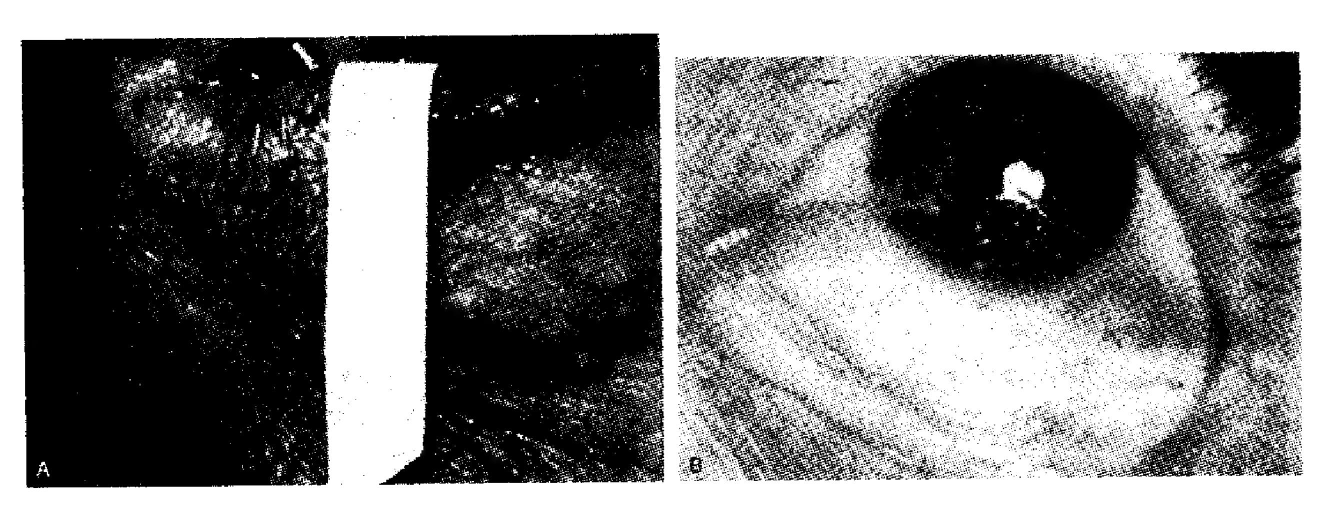
Блефарит, вирусная инфекция, раздражение контактными линзами и прием лекарственных препаратов (в частности антигистаминных, мочегонных или психотропных).

10. Какие методы применяют для объективной диагностики сухости глаз у пациента с предполагаемым синдромом Шегрена?

Два наиболее распространенных метода исследования слезоотделения и его адекватности — тест Ширмера и окрашивание бенгальским розовым. **Тест Ширмера** выпол-

няют, закладывая полоску фильтровальной бумаги верхним концом за нижнее веко и измеряя через определенное время длину промокшего участка бумаги. Промокание менее 5 мм полоски за 5 мин четко свидетельствует о недостаточном слезоотделении. При проведении теста Ширмера наблюдается 15 % ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Бенгальский розовый наносится на конъюнктиву и роговицу и окрашивает участки с измененным эпителием или лишенные эпителия. Это доказывает, что сухость глаз у больного достигла тяжелой степени и привела к повреждению ткани роговицы. Область максимального окрашивания проходит параллельно глазной щели, где имеются наибольший контакт с окружающей средой и испарение влаги. При окрашивании бенгальским розовым бывает 5 % ложноположительных и ложноотрицательных результатов.



A. Тест Ширмера, свидетельствующий о недостаточности слезоотделения. **B.** Окрашенные бенгальским розовым участки с поврежденным эпителием. (Из: The Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

11. Какие симптомы, связанные со снижением выработки слюны, наблюдаются наиболее часто?

Ксеростомия — снижение слюноотделения вызывает множество проблем, которые включают:

- затруднение глотания сухой пищи;
- невозможность долго разговаривать;
- изменения вкуса;
- ощущение жжения во рту;
- прогрессирование кариеса зубов;
- проблемы с использованием зубных протезов;
- симптомы рефлюкс-эзофагита (из-за отсутствия буферного действия слюны);
- беспокойный сон (из-за сухости во рту и/или никтурии);
- предрасположенность к кандидозу ротовой полости.

12. Как оценить степень поражения слюнных желез?

Для оценки функции слюнных желез применяются различные методы. Количество вырабатываемой слюны определяют с помощью (1) **чашечек Лэшли** или (2) **сухой губки**, которую больной берет в рот; по разнице в массе между сухой и мокрой губкой исчисляют искомое. **Сиалография** выявляет анатомические особенности выводных протоков, но ее выполнение подчас болезненно и к тому же может осложниться инфицированием протока или его закупоркой. **Сцинтиграфия** отражает захват и секре-

цию ^{99m}Tc пертехнетата в течение 60 мин после его внутривенного введения; тем самым оценивается скорость выделения слюны.

Наконец, поражение **малых слюнных желез** доказывается лимфоцитарной инфильтрацией. Инцизионной **биопсии** слизистой оболочки нижней губы, захватывающей 5–10 малых желез, вполне достаточно для исследования. Участок, на котором обнаружено ⩾ 50 лимфоцитов, определяется как очаг; при наличии более 1 очага на 4 мм^2 подтверждается поражение слюнных желез при синдроме Шегрена. Процессы инфильтрации в малых слюнных железах протекают, как правило, параллельно с поражением других органов, поэтому в назначении биопсии околоушной железы или больших слюнных желез нет необходимости. Кроме того, изменения в биоптате малых слюнных желез могут быть выявлены задолго до снижения слюноотделения (которое диагностируется при сцинтиграфии), ибо прежде чем инфильтрат разрушит ткань железы настолько, что уменьшится выработка слюны, должно пройти некоторое время.

13. Перечислите наиболее частые причины снижения выработки слюны.

Временные

- Короткий курс приема лекарственных препаратов (в частности гистаминоблокаторов)
- Вирусная и бактериальная инфекция (особенно инфекционный паротит)
- Обезвоживание
- Психогенные причины (страх, депрессия)

Хронические

- Постоянный прием лекарственных препаратов (антидепрессанты, холинолитики, нейролептики, клонидин, диуретики)
- Системные заболевания
  - Синдром Шегрена
  - Заболевания с образованием гранулем (саркоидоз, туберкулез, лепра)
  - Амилоидоз
  - ВИЧ-инфекция
  - “Трансплантат против хозяина”
  - Панкреофиброз
  - Сахарный диабет (неконтролируемый)

Прочие

- Облучение головы и шеи с лечебной целью
- Травма головы или шеи, операции в этой области
- Врожденное отсутствие или порок развития слюнных желез (редко)

14. С какими состояниями следует проводить дифференциальную диагностику увеличения слюнных желез?

Как правило, одностороннее поражение

- Первичная злокачественная опухоль слюнной железы
- Бактериальная инфекция
- Хронический сиалоаденит
- Закупорка протока

Как правило, двустороннее (асимметричное, со снижением функции) **увеличение слюнных желез**

- Вирусная инфекция (инфекционный паротит, цитомегаловирусная инфекция, грипп, Коксаки А)

Синдром Шегрена
Заболевания с образованием гранулем (саркоидоз, туберкулез, лепра)
Рецидивирующий детский паротит
ВИЧ-инфекция

Двустороннее, симметричное (железа мягкой консистенции, безболезненная) **поражение**

Идиопатическое
Сахарный диабет
Гиперлипопротеинемия
Цирроз печени
Анорексия/булимия
Хронический панкреатит
Акромегалия
Гипофункция половых желез
Прием фенилбутазона

15. Что такое синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ)?

Синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза — это состояние, которое напоминает таковое при синдроме Шегрена и наблюдается у больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Клинические проявления СДИЛ включают лихорадку, лимфоаденопатию, похудание и двустороннее увеличение слюнных желез. В отличие от большинства пациентов с первичным синдромом Шегрена, у больных СДИЛ в большей степени развивается ксеростомия, нежели ксерофтальмия и сухой кератоконъюнктивит. При СДИЛ также могут наблюдаться рецидивирующие синуситы и срединные отиты, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимфоцитарный гепатит, инфильтрация слизистой оболочки желудка (имитирующая скирр), лимфоцитарный интерстициальный нефрит, асептический менингит, сенсорно-двигательные нейропатии, увеит и паралич черепных нервов.

Клеточный инфильтрат при СДИЛ состоит из $CD8^+$-, а не из $CD4^+$-лимфоцитов, как при синдроме Шегрена. Кроме того, у пациентов с СДИЛ отсутствуют антитела к Ro/SS-A и La/SS-B. В отличие от других больных, инфицированных ВИЧ, у пациентов с СДИЛ $CD4^+$-лимфоциты сохраняются на том же уровне, что и у носителей ВИЧ, к тому же у них не развиваются оппортунистические инфекции или саркома Капоши. Зато они в 4 раза чаще страдают высокодифференцированной неходжкинской В-клеточной лимфомой в слезных или слюнных железах или иной локализации.

16. Перечислите проявления первичного синдрома Шегрена, не связанные с поражением экзокринных желез.

Артралгии/артриты	60–70 %
Феномен Рейно	35–40 %
Нарушение функции пищевода	30–35 %
Лимфаденопатия	15–20 %
Васкулит	5–10 %
Поражение легких	10–20 %
Поражение почек	10–15 %
Поражение печени	5–10 %
Периферическая нейропатия	2–5 %
Миозит	1–2 %
Лимфома	5–8 %

17. Опишите проявления артрита при первичном синдроме Шегрена.

Проявления артрита при синдроме Шегрена аналогичны таковым при ревматоидном артрите. Пациент испытывает боли в суставах запястья, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах, часто сопровождающиеся утренней скованностью и общей слабостью. В отличие от ревматоидного артрита, артрит при синдроме Шегрена неэрозивный и не достигает тяжелой степени. Наблюдается эффект от приема умеренных доз нестероидных противовоспалительных средств, антималярийных препаратов (гидроксихлорохин) и/или низких доз преднизона (≤ 5 мг/сут).

18. Каковы типичные лабораторные признаки первичного синдрома Шегрена, включая выявление аутоантител?

Повышение скорости оседания эритроцитов	80–90 %
Гипергаммаглобулинемия	80 %
Анемия как следствие хронического воспаления	25 %
Лейкопения	10 %
Тромбоцитопения	Редко
Аутоантитела	
Ревматоидный фактор	80–95 %
Антинуклеарные антитела (АНА)	90 %
Анти-SS-A-антитела	70–90 %
Анти-SS-B-антитела	40–50 %

19. Каков риск развития злокачественной опухоли у пациентов с синдромом Шегрена?

У больных, страдающих синдромом Шегрена, в отличие от здоровых людей той же возрастной группы, риск развития лимфомы повышен в 44 раза. В целом частота развития лимфом составляет 5–8 %. Развитию лимфомы может предшествовать моноклональная гаммапатия. Подозрения о наличии лимфомы должны усилиться, если в сыворотке крови (1) отсутствует прежде выявлявшийся ревматоидный фактор, (2) исчезает моноклональная гаммапатия или (3) обнаруживается гипогаммаглобулинемия. Другие признаки избыточной лимфопролиферации включают регионарную или генерализованную лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, инфильтраты в легких, почечную недостаточность, пурпуру или лейкопению.

20. Каковы диагностические критерии синдрома Шегрена?

Первичный синдром Шегрена

Сухость глаз с сухим кератоконъюнктивитом, подтвержденным с помощью теста Ширмера или окрашивания бенгальским розовым

Сухость рта, выявленная при сцинтиграфии слюнных желез или биопсии малых слюнных желез

Обнаружение в сыворотке крови ревматоидного фактора, антинуклеарных антител и/или анти-SS-A-антител либо анти-SS-B-антител (или обеих фракций)

Вторичный синдром Шегрена

Сухость глаз (с инструментальным подтверждением)

Сухость рта (с инструментальным подтверждением)

Наличие аутоиммунного заболевания (обычно ревматоидного артрита)

21. Как лечить ксерофтальмию при синдроме Шегрена?

Сухость глаз лечат глазными каплями. Существует множество их составов с различной степенью вязкости. Чем выше содержание воды в составе, тем чаще его нужно за-

капывать. У более вязких препаратов эффект гораздо более длительный, однако они способны затуманивать зрение. Смягчающие мази особенно полезно закладывать за веки на ночь. Сегодня выпускаются высвобождающиеся искусственные слезы, но для их назначения необходимо, чтобы у больного вырабатывалось собственное, пусть весьма незначительное количество слезной жидкости. В последнее время для стимуляции продукции слезной и слюнной жидкости применяются препараты пилокарпина перорально. В жарком климате и в горах целесообразно использовать увлажнители воздуха. Испарение влаги с глаз уменьшается при ношении очков с боковыми щитками (их вполне успешно заменяют очки для плавания). Искусственная окклюзия слезоотводящих путей, выполняемая офтальмологом, способствует более длительному удержанию слезной жидкости около глазного яблока. Однако, прежде чем производить постоянную окклюзию, обычно сначала пробуют установить временное препятствие на пути оттока слезной жидкости.

22. Какова тактика ведения больных с проявлениями сухости других слизистых оболочек?

Хороший уход за полостью рта с частым применением фторированной зубной пасты и полосканием рта, а также регулярные посещения стоматолога — лучшая профилактика осложнений ксеростомии. Мятные пастилки или леденцы без сахара стимулируют слюноотделение без риска возникновения кариеса. Также используют заменители слюнной жидкости и пилокарпин перорально. При кандидозе полости рта наиболее эффективны аппликации из вагинальных нистатиновых таблеток. Зубные протезы на период лечения снимают и обрабатывают противогрибковыми средствами для профилактики рецидива. При упорном кандидозе назначают флуконазол перорально (2 нед). При сухости влагалища — смягчающие гели; при сухости кожи — лосьоны и кремы.

23. Какова тактика ведения больных с другими проявлениями синдрома Шегрена?

Общая слабость — симптом, с которым трудно бороться. Если она обусловлена плохим сном, эффективной может оказаться та же терапия, что и при фибромиалгии, хотя трициклические антидепрессанты усиливают сухость слизистых оболочек. Если общая слабость связана с воспалением и у пациента повышена СОЭ и/или имеется гипергаммаглобулинемия, в этом случае необходимо применение антималярийных препаратов или преднизона в низких дозах (спорно).

Проявления артрита уменьшаются при назначении НПВС, антималярийных препаратов или малых доз преднизона. При выраженных системных проявлениях заболевания прибегают к лечению системными кортикостероидами в высоких дозах, азатиоприном или циклофосфамидом. При обнаружении у пациента лимфомы требуется консультация онколога; терапия зависит от типа лимфомы и стадии заболевания.

Избранная литература

Alexander E. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin., 18: 637–672, 1992.

Chan E. K. L., Andrade L. E. C. Antinuclear antibodies in Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin., 18: 551–570, 1992.

Constantopoulous S. H., Tsianos E. V., Moutsopoulos H. M. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin., 18: 617–635, 1992.

Daniels T. E., Fox P. C. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin., 18: 571–589, 1992.

8 Зак. 3514

Fox R. I. Treatment of the patient with Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin., 18: 699–709, 1992.

Fox R. I., Kang H. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin., 18: 517–538, 1992.

Friedlaender M. H. Ocular manifestations of Sjögren's syndrome: Keratoconjunctivitis sicca. Rheum. Dis. Clin., 18: 591–608, 1992.

Itescu S., Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: A disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as sicca syndrome. Rheum. Dis. Clin., 18: 683–697, 1992.

Moutsopoulos H. M., Tzioufas A. G. Sjögren's syndrome. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London. Mosby-Year Book Europe Ltd., 1994.

Provost T. T., Watson R. Cutaneous manifestations of Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin., 18: 609–616, 1992.

Reveille J. D., Arnett F. C. The immunogenetics of Sjögren's syndrome. Rheum. Dis. Clin., 18: 539–550, 1992.

Talal N. Sjögren's syndrome: Historical overview and clinical spectrum of disease. Rheum. Dis. Clin., 18: 507–515, 1992.

Waltuck J., Buyon J. P. Autoantibody-associated congenital heart block: Outcome in mothers and children. Ann. Intern. Med., 120: 544–551, 1994.

ГЛАВА 27. СИНДРОМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ

Woodruff Emlen, M.D.

1. Что такое антифосфолипидные антитела?

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) представляют собой гетерогенную группу антител к отрицательно заряженным фосфолипидам, включая кардиолипин, фосфатидилсерин, фосфатидилинозитол и фосфатидные кислоты. Низкая концентрация аФЛ может обнаруживаться и у здоровых людей ("естественные" антитела), однако при увеличении концентрации антител происходит развитие самостоятельного клинического синдрома.

2. Как измеряется концентрация аФЛ?

В клинической лаборатории для определения уровня аФЛ используют три метода:

Метод иммуноферментного анализа с кардиолипином (ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay)

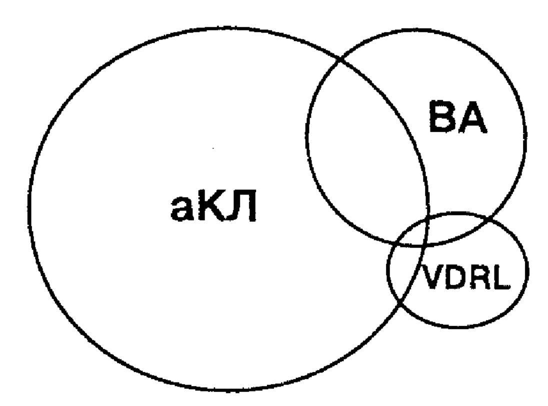
Тест на волчаночный антикоагулянт (методы, оценивающие свертываемость крови)

Ложноположительный VDRL-тест (VDRL — Venereal Disease Research Laboratory — лаборатория для изучения венерических заболеваний)

3. Каждый из этих методов оценивает уровень одних и тех же антител?

Нет. Некоторые типы аФЛ определяются при выполнении всех трех методов, однако многие — только одним. Термин **"аФЛ"** относится ко всей группе антител, выявляемых хотя бы одним из этих трех методов. Термин **"волчаночный антикоагулянт"** относится к антителам, обнаруживаемым методами оценки свертываемости крови. **Ан-**

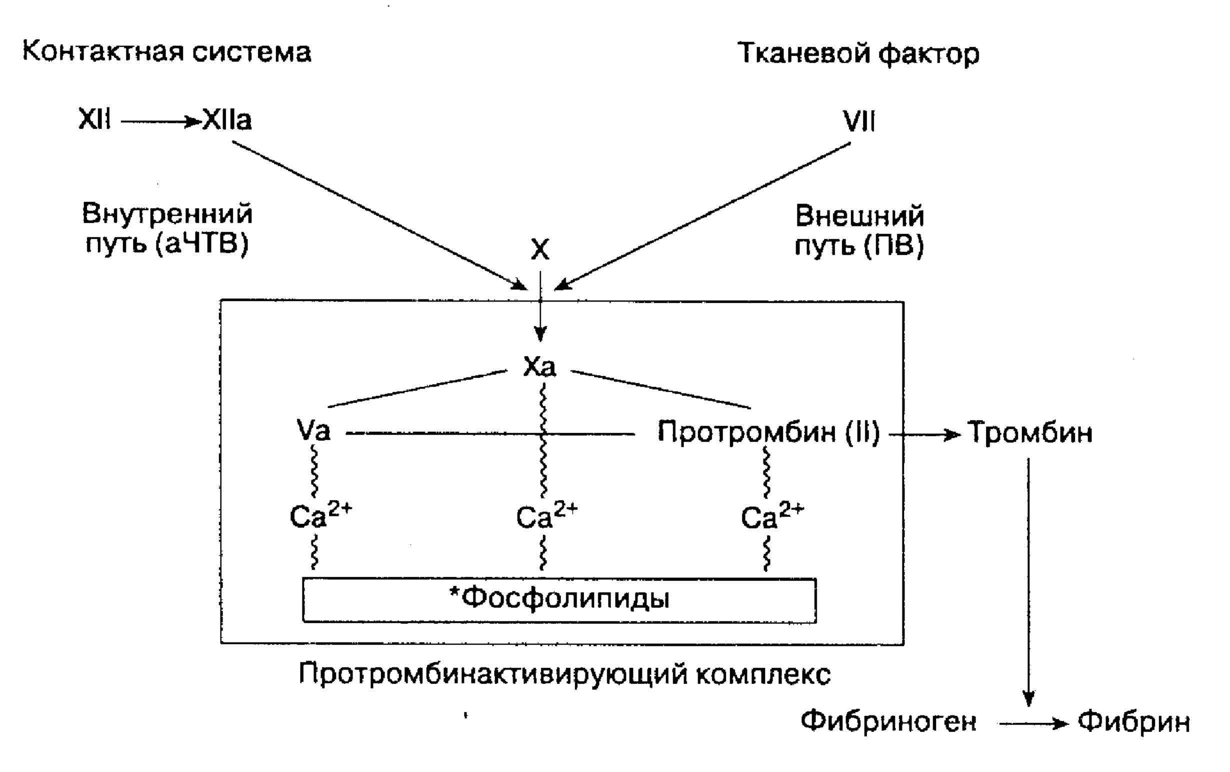
тикардиолипиновые антитела (аКЛ) измеряют посредством иммуноферментного анализа с кардиолипином (ELISA).



На диаграмме представлено соотношение различных типов аФЛ, выявляемых с помощью антикардиолипинового теста (ELISA), теста на волчаночный антикоагулянт (ВА) и ложноположительного теста VDRL

4. Что такое волчаночный антикоагулянт? Как он выявляется?

Термином "волчаночный антикоагулянт" описываются аФЛ, выявляемые с помощью тестов свертываемости крови. Чаще всего для этой цели применяют метод измерения активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ); некоторые лаборатории используют другие коагуляционные тесты, например каолиновое время свертывания крови (КВСК). При измерении аЧТВ (или КВСК) активируется внутренний путь свертывания крови. Для образования сгустка активированный фактор X взаимодействует с фактором V и протромбином на отрицательно заряженной поверхности фосфолипидов. Присоединенные к фосфолипидам аФЛ препятствуют образованию Va/Xa/протромбинового комплекса, тем самым удлиняя аЧТВ (см. схему).



Пути свертывания крови; показаны взаимодействия факторов свертывания крови в период определяемого времени свертывания крови (ПВ для внешнего пути и аЧТВ для внутреннего пути). аФЛ реагируют с фосфолипидами (*звездочка*), препятствуя образованию Va/Xa/протромбинового комплекса, тем самым удлиняя аЧТВ. ПВ — протромбиновое время; аЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время

Дефицит того или иного внутреннего фактора свертывания крови также приводит к увеличению аЧТВ. Чтобы это исключить, плазму больного смешивают в соотношении 1 : 1 с нативной плазмой (в которой есть все необходимые факторы свертывания крови). Если удлинение аЧТВ происходит из-за дефицита факторов свертывания, оно нормализуется, если причиной замедления служит какой-то ингибирующий фактор, (например аФЛ), аЧТВ останется удлиненным. Таким образом, для выявления волчаночного антикоагулянта в лабораторных условиях требуется обнаружение увеличенного аЧТВ, которое не изменяется при смешивании плазмы больного и нативной плазмы в соотношении 1 : 1. Ингибиторы отдельных факторов свертывания также вызывают удлинение аЧТВ, хотя в этом случае, в отличие от волчаночного антикоагулянта, добавление нативной плазмы в соотношении 1 : 1 вызывает временное изменение аЧТВ. Некоторые ингибиторы факторов свертывания крови чреваты массивными кровотечениями, поэтому врач-клиницист должен помнить о возможности их существования и быть уверенным в том, что в лаборатории исключили наличие ингибиторов факторов свертывания крови, прежде чем определили волчаночный антикоагулянт.

5. Почему при наличии в плазме волчаночного антикоагулянта протромбиновое время (ПВ) не удлиняется в той же степени, что и аЧТВ?

Для исследования внешней системы свертывания крови (ее работу и оценивает ПВ) процесс коагуляции инициируется путем добавления тканевого фактора, содержащего большое количество фосфолипидов. Фосфолипиды, содержащиеся в тканевом факторе, абсорбируют аФЛ, тем самым препятствуя его ингибирующему влиянию на процессы свертывания. Для запуска внутренней системы свертывания (о ее функции судят по аЧТВ) хватает весьма незначительного количества фосфолипидов, и поэтому тест на аЧТВ более чувствителен к присутствию аФЛ, чем измерение ПВ.

6. Что такое тест с ядом гадюки Рассела?

Определение времени свертывания крови при добавлении яда гадюки Рассела — метод, подтверждающий наличие волчаночного антикоагулянта в сыворотке крови. Яд гадюки Рассела способен прямо активировать фактор X. Таким образом, факторы, задействованные во внутреннем пути свертывания крови, не участвуют в процессе коагуляции. Этот тест проводится так же, как и определение аЧТВ, только в свертывании не участвуют факторы, активирующие фактор X, и требуется меньше фосфолипидов. Значит, результаты, полученные этим методом, не зависят от наличия дефицита факторов свертывания, и данный тест более чувствителен к наличию волчаночного антикоагулянта, чем выявление удлиненного аЧТВ.

7. Для чего проводят нейтрализацию плазмы тромбоцитами?

Замороженные тромбоциты — богатый источник поверхностных фосфолипидов. При добавлении замороженных тромбоцитов в плазму, в которой определяют аЧТВ, аФЛ связываются с поверхностью тромбоцитов, а значит, перестают участвовать в процессе свертывания, что сопровождается нормализацией аЧТВ. Нормализация аЧТВ после добавления замороженных тромбоцитов свидетельствует о наличии в системе фактора, ингибирующего фосфолипиды (волчаночного антикоагулянта).

8. Каково клиническое значение удлиненного ПВ у пациента, имеющего волчаночный антикоагулянт в сыворотке крови?

Увеличение ПВ может быть вызвано очень высокой концентрацией волчаночного антикоагулянта в сыворотке крови, однако чаще оно указывает на недостаток протромбина (фактор II). Это состояние наблюдается при заболеваниях печени, дефиците витамина К

или приеме антикоагулянтов (варфарина). Кроме того, изолированный дефицит фактора II редко сочетается с аутоиммунными заболеваниями, в том числе с системной красной волчанкой. Очень важно выявить дефицит протромбина, поскольку данное нарушение приводит к развитию тяжелых кровотечений, а не к усилению свертывающей способности крови. Если у больного обнаружено удлинение и аЧТВ и ПВ, то необходимо сразу измерить концентрацию протромбина для исключения его недостаточности.

9. Почему у пациентов, имеющих аФЛ, наблюдается ложноположительный результат VDRL?

Посредством теста VDRL определяют агглютинацию (склеивание) липидных частиц, которые содержат холестерол и отрицательно заряженный фосфолипид кардиолипин, аФЛ присоединяются к кардиолипину этих частиц и вызывают их агглютинацию. Это же наблюдается у больных сифилисом. Ложноположительный характер реакции должен быть доказан отрицательными результатами тестов, непосредственно выявляющих антитела к трепонемам.

10. Какой клинический синдром развивается при повышении концентрации аФЛ?

Увеличение содержания аФЛ сопровождается гиперкоагуляцией. Его проявления:

C — **C**lot — рецидивирующие артериальные или венозные тромбозы;

L — **L**ivedo reticularis — сетчатое ливедо: поражение кожи туловища и конечностей, похожее на тонкий кружевной узор; ярче проявляется при охлаждении;

O — **O**bstetrical loss — акушерская патология: привычное невынашивание беременности;

T — **T**hrombocytopenia — тромбоцитопения.

11. Как поставить диагноз синдрома антифосфолипидных антител?

При наличии у больного повышенной концентрации аФЛ (по оценкам любого из тестов) и одного из следующих признаков: тромбозы, привычное невынашивание беременности или тромбоцитопения.

12. Где развиваются тромбы при синдроме антифосфолипидных антител?

Как в венозном, так и в артериальном русле. Тромбозы глубоких вен могут возникать в любом участке тела и осложняться эмболиями легочных сосудов. Вследствие тромбозов артериального русла развиваются параличи, наблюдается тромбоз артерий сетчатки и (редко) тромбозы периферических артерий. Рецидивирование тромбозов происходит, как правило (70–80 %), в том же русле (венозном или артериальном), что и в начале заболевания.

13. Приводит ли к кровотечениям тромбоцитопения, развивающаяся при синдроме антифосфолипидных антител?

Очень редко. Тромбоцитопения обычно выражена умеренно (> 50 000 тромбоцитов/мл) и почти никогда не сопровождается кровотечением. Если количество тромбоцитов составляет < 50 000/мл или имеют место эпизоды кровотечения, необходимо искать другую причину тромбоцитопении (например диссеминированное внутрисосудистое свертывание, аутоиммунная тромбоцитопения или тромботическая тромбоцитопеническая пурпура).

14. Насколько велик риск развития начальных клинических проявлений тромбообразования у пациента с увеличенным содержанием аФЛ?

Для ответа на этот вопрос нужно сначала научиться различать понятия абсолютного риска (риск возникновения осложнения) и относительного (риск возникновения

данного осложнения у больного с аФЛ по сравнению с таковым у человека, у которого этих антител нет). **Относительный риск** развития инсультов, выкидышей или тромбозов глубоких вен у больных, имеющих аФЛ, в 2–4 раза выше, чем у пациентов, у которых аФЛ отсутствуют. Однако **абсолютный риск** развития вышеуказанных осложнений невелик. Данных по этой проблеме пока недостаточно. В таблице представлены сведения об относительном и абсолютном риске развития первого инсульта.

Относительный и абсолютный риск развития первого инсульта

ФАКТОР РИСКА	ВОЗРАСТ (годы)	ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК	АБСОЛЮТНЫЙ РИСК
Фибрилляция предсердий	> 50	3,6	16,3
Артериальная гипертензия	> 50	2,6	6,6
аФЛ (аКЛ, выявленные с помощью ELISA)	> 50	2,2	9,9
аФЛ (аКЛ, выявленные с помощью ELISA)	< 50	8,3	0,5

В таблице относительным риском обозначено соотношение частоты инсультов у больных с фактором риска по сравнению с таковым у людей без него. Абсолютный риск определяется как частота инсультов на 1000 пациентов, имеющих данный фактор риска.

15. Каков риск развития повторного осложнения вследствие увеличенного тромбообразования у больного с повышенной концентрацией аФЛ?

Риск развития повторных тромботических осложнений резко **возрастает** у пациентов с повышенной концентрацией аФЛ, нежели у людей без данного фактора риска. Исследований, включающих наблюдение за контрольной группой, мало; по приблизительным оценкам, среди нелечившихся больных частота повторных осложнений составляет 15–19 случаев на 100 пациентов в год. По существующим данным, после первого инсульта частота развития повторного нарушения мозгового кровообращения у пациентов, имеющих аФЛ в сыворотке крови, составляет 18,7 % в год.

16. Насколько часто аФЛ являются причиной рецидивирующих тромбозов или привычного невынашивания беременности?

Какой-либо тип коагулопатии наблюдается у 10–30 % пациентов с рецидивирующими тромбозами. Среди коагулопатий чаще всего встречаются потеря способности белка С к активации, дефицит белка С или S (или нарушение их структуры) и повышенная концентрация аФЛ. У 5–20 % женщин, страдающих привычным невынашиванием беременности, и у 5–10 % пациентов с рецидивирующими тромбозами причиной их заболевания служит повышенная концентрация аФЛ.

17. Постоянна ли концентрация аФЛ?

Нет. Не исключено колебание содержания аФЛ — как спонтанное, так и в ответ на какие-то патологические процессы в организме, например обострение системной красной волчанки, тромботические осложнения или изменения, связанные с беременностью и родами. При лечении антифосфолипидного синдрома концентрация аФЛ может меняться, а может и оставаться на прежнем уровне.

18. Каковы особенности невынашивания беременности, связанного с аФЛ?

Выкидыш, обусловленный повышенной концентрацией аФЛ, вероятен на любом сроке беременности, но чаще — во втором или в третьем триместре. Исследование

плаценты погибших плодов выявило множественный тромбоз мелких сосудов. Это наблюдение позволило утверждать, что невынашивание беременности является следствием плацентарной недостаточности.

19. Перечислите *основные* группы заболеваний, при которых наблюдается увеличение образования аФЛ.

Повышение выработки аФЛ часто связано с хронической стимуляцией иммунной системы. Основные группы причин стимуляции легко запоминаются с помощью мнемонического сочетания **MAIN** ("основной"):

M — **M**edications — лекарственные препараты;
A — **A**utoimmune — аутоиммунные заболевания;
I — **I**nfectious — инфекционные заболевания;
N — **N**eoplasms — злокачественные опухоли.

20. Прием каких препаратов приводит к повышению концентрации аФЛ?

Таких препаратов множество, в том числе фенотиазины и другие средства, вызывающие лекарственную волчанку: хлорпромазин (фенотиазин), гидралазин, фенитоин, прокаинамид и хинидин.

21. При каких инфекционных заболеваниях наблюдается повышение содержания аФЛ?

Течение многих острых инфекций (как вирусных, так и бактериальных) сопровождается транзиторным увеличением содержания аФЛ. Хронические инфекционные заболевания, и особенно ВИЧ-инфекция, также провоцируют образование аФЛ; у 60–80 % ВИЧ-инфицированных пациентов возрастает концентрация аФЛ. У таких больных аФЛ чаще всего выявляются с помощью теста с кардиолипином ELISA. Концентрация аФЛ не соответствует тяжести или стадии ВИЧ-инфекции.

22. Повышен ли у инфекционных больных с аФЛ риск тромбообразования?

Скорее всего нет. Сообщается, что аФЛ, обнаруживаемые у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (в частности системной красной волчанкой), вызывают, как правило, тромботические осложнения, а вот аФЛ, выявляемые у пациентов с инфекционными заболеваниями (например, ВИЧ-инфекцией), очевидно, не приводят к гиперкоагуляции. Однако эпизоды тромбообразования имели место у больных, у которых возрастание концентрации аФЛ было обусловлено приемом лекарств или вирусной инфекцией. На сегодняшний день нет возможности отличить аФЛ, оказывающие тромбогенное действие, от аФЛ, не вызывающих гиперкоагуляцию.

23. Каковы различия между первичным и вторичным синдромами антифосфолипидных антител?

Вторичный синдром антифосфолипидных антител (САА) диагностируют, если известна причина увеличения образования аФЛ (основное заболевание). Это может быть системная красная волчанка, инфекционное заболевание или прием лекарств. **Первичный** САА диагностируют в том случае, если нет никакой известной причины, вызвавшей повышение содержания аФЛ. Клиническое течение первичного САА не отличается от такового при вторичном САА, за исключением наличия или отсутствия основного заболевания. Тактика ведения больного также одинакова, хотя при вторичном САА необходимо устранить возможную причину повышения концентрации аФЛ (например, отменить лекарственный препарат) и лечить основное заболевание (в частности волчанку).

24. Каков механизм тромбообразование *in vivo* при повышенной концентрации аФЛ?

До сих пор не совсем ясно, что является непосредственной причиной тромбоза: то ли повышение концентрации аФЛ, то ли сочетание двух отдельных симптомов. При гистологическом исследовании сосудов пациентов с САА выявлено отсутствие воспаления вокруг формирующегося тромба ("мягкая" васкулопатия). Это доказывает, что патологические процессы при САА в корне отличаются от таковых при васкулите. Предложено множество гипотез, объясняющих, каким образом аФЛ приводят к гиперкоагуляции, в том числе к разрушению противосвертывающей системы белков С и S и прямому взаимодействию антител с тромбоцитами или эндотелиальными клетками. Однако до сих пор нет ни достаточного количества данных, ни гипотез, раскрывающих в полной мере механизмы развития тромботических осложнений у большинства пациентов.

25. Как лечить больную, у которой выявлена повышенная концентрация аФЛ, но в анамнезе нет ни тромбозов, ни случаев невынашивания беременности?

Пациентке показана консервативная терапия. Хотя есть доказательства, что у таких больных возрастает относительный риск развития тромботических осложнений, их абсолютный риск невелик и не превышает риска осложнений, связанных с агрессивным лечением. В настоящее время пациентам с такой патологией рекомендуется принимать одну таблетку аспирина в день.

26. Как лечить больного с одним (или более) тромботическим осложнением и с повышенной концентрацией аФЛ?

Пациенты с выраженными тромботическими нарушениями должны длительное время (возможно всю жизнь) принимать антикоагулянты (варфарин). Имеются данные о том, что тромбозы могут рецидивировать на фоне лечения одним аспирином или варфарином в низких дозах. Поэтому рекомендуется назначать такую дозу варфарина, чтобы INR была в пределах 3–4. В двух исследованиях было установлено, что на таком уровне свертывающей способности крови крайне редко развиваются рецидивы тромбообразования. Однако на этом гипокоагуляционном фоне резко возрастает опасность развития опасных для жизни кровотечений, поэтому за больными нужно тщательно следить. Для предупреждения рецидивирования тромботических нарушений требуются большие дозы антикоагулянтов, поэтому мнения относительно пожизненного приема антикоагулянтов расходятся при "малых" тромбозах (неосложненные тромбозы глубоких вен). В то же время все признают необходимость такого лечения при "больших" тромбозах (инсульты, эмболии ветвей легочных артерий).

27. Каков наилучший метод лечения для беременной пациентки с повышенной концентрацией аФЛ, у которой в прошлом был выкидыш?

Больная нуждается в тщательном наблюдении в связи с высоким риском невынашивания беременности. Нецелесообразно вводить гепарин подкожно в дозе 7500–12 000 ЕД два раза в день. При использовании таких доз постоянный контроль за свертываемостью крови необязателен. Пациентке также следует назначить ежедневный прием одной таблетки "детского" аспирина. Проверенных данных о том, что кортикостероиды улучшают состояние плода, нет.

28. Как выявляют аФЛ у больных, принимающих антикоагулянты?

Определение концентрации аФЛ с помощью антикардиолипинового теста ELISA или VDRL-теста не зависит от приема антикоагулянтов и может применяться у па-

циентов, у которых в схему лечения входят варфарин или гепарин. Однако эти препараты влияют на результаты тестов, оценивающих свертываемость крови, и в таких ситуациях к определению волчаночного антикоагулянта нужно подходить с осторожностью. У больных, которым вводится гепарин, плазму обязательно обрабатывают гепариназой для удаления гепарина перед проведением исследования. У пациентов, принимающих варфарин, удлиняется протромбиновое время; аЧТВ обычно не изменяется. Таким образом, возрастание аЧТВ у больного, который получает варфарин, продолжает служить подтверждением наличия волчаночного антикоагулянта. Поскольку варфарин угнетает образование витамин К-зависимых факторов, смешивание плазмы больного с нативной плазмой в сочетании 1 : 1 нивелирует дефицит факторов, обусловленный действием варфарина. Итак, если изменение параметров свертывания крови произошло из-за приема варфарина, то и ПВ и аЧТВ после добавления нативной плазмы нормализуются. Если же аЧТВ не снижается до нормального уровня, то это является, как уже обсуждалось выше, признаком наличия волчаночного антикоагулянта.

29. Как контролировать свертываемость крови у пациента, получающего гепарин, у которого удлинение парциального тромбинового времени обусловлено наличием волчаночного антикоагулянта?

У таких больных дозу гепарина корректируют исходя из общего времени свертываемости крови. Кроме того, можно использовать тромбиновое время, которое оценивает функцию части каскада системы свертывания крови, не ингибируемую аФЛ. Варфарин прежде всего влияет на ПВ, которое, как уже обсуждалось, не обусловлено наличием волчаночного антикоагулянта. Таким образом, изменение ПВ является адекватным показателем действия варфарина даже у больных с волчаночным антикоагулянтом.

30. В каких случаях необходимо проводить исследование на аФЛ?

Все три теста на аФЛ входят в стандартный диагностический минимум обследования пациентов с гиперкоагуляционным синдромом, в частности у больных с тромбозами глубоких вен, эмболией ветвей легочной артерии или с нетипичными или ранними "большими" тромботическими поражениями, включая инсульт и инфаркт миокарда. Кроме того, концентрацию аФЛ обязательно проверяют у женщин с привычными выкидышами ($\geqslant 2$). Скрининг-обследование всех беременных на аФЛ экономически невыгодно.

31. Влияет ли концентрация или тип аФЛ на степень риска развития тромботических осложнений?

Данные по этому вопросу противоречивы и сомнительны. Тем не менее большинство наблюдений показывают, что с повышением концентрации аФЛ возрастает степень риска развития тромбоза, и что антитела класса IgG (аКЛ, определяемые с помощью ELISA) оказывают более выраженное тромбогенное действие, чем антитела классов IgA или IgM. Наличие волчаночного антикоагулянта (аФЛ, выявляемые методами оценки свертываемости крови) сопровождается еще более высоким риском тромбообразования, нежели аКЛ. У пациентов, у которых наблюдается только ложноположительный VDRL-тест, степень риска тромботических осложнений не увеличена. Однако эти выводы не настолько точны, чтобы менять схемы лечения; у пациента с клиническими проявлениями тромбоза и увеличенной концентрацией аФЛ не следует менять терапию, основываясь на уровне и изотипе обнаруженных аФЛ.

Избранная литература

Branch D. W., Silver R. M., Blackwell J. L. et al. Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. Obstet. Gynecol., 80: 614–620, 1992.

Brey R. L. Stroke prevention in patients with antiphospholipid antibodies. Lupus, 3: 299–302, 1994.

Cowchock F. S., Reece E. A., Balaban D. et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: A collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. Am. J. Obstet. Gynecol., 166: 1318–1323, 1992.

Inbar O., Blank M., Faden D. et al. Prevention of fetal loss in experimental antiphospholipid syndrome by low-molecular-weight heparin. Am. J. Obstet. Gynecol., 169: 423–426, 1993.

Khamashta M. A., Cuadrado M. J., Mujie F. et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N. Engl. J. Med., 332: 993–997, 1995.

Kittner S. J., Gorelick P. B. Antiphospholipid antibodies and stroke: An epidemiological perspective. Stroke 23 (suppl I): I-19–I-22, 1992.

Levine S. R., Brey R. L., Joseph C. L. M., Havstad S. Risk of recurrent thromboembolic events in patients with focal cerebral ischemia and antiphospholipid antibodies. Stroke 23 (suppl. I): I-29–I-32, 1992.

Lockshin M. D. Antiphospholipid antibody syndrome. Rheum. Dis. Clin. North Am., 20: 45–59, 1994.

Lockshin M. D. Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how? Rheum. Dis. Clin. North Am., 19: 235–247, 1993.

McNeil H. P., Chesterman C. N., Krilis S. A. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. Adv. Immunol., 49: 193–280, 1991.

Rosove M. H., Brewer P. M. C. Antiphospholipid thrombosis: Clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann. Intern. Med., 117: 303–308, 1992.

Sammaritano L. R., Gharavi A. E., Lockshin M. D. Antiphospholipid antibody syndrome: Immunologic and clinical aspects. Semin. Arthritis Rheum., 20: 81–96, 1990.

Triplett D. A. Antiphospholipid antibodies and thrombosis: A consequence, coincidence, or cause? Arch. Pathol. Lab. Med., 117: 78–88, 1993.

ГЛАВА 28. БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА У ВЗРОСЛЫХ

Vance J. Bray, M.D.

1. Что такое болезнь Стилла?

Болезнь Стилла — это форма ювенильного ревматоидного артрита, для которой характерен серонегативный хронический полиартрит в сочетании с системным воспалительным процессом. Впервые заболевание описано патологом Джорджем Стиллом в 1897 г. Типичные признаки данной болезни наблюдались и у взрослых; Эрик Байуотерс в 1971 г. представил подробный разбор этих случаев.

2. Как проявляется болезнь Стилла у взрослых?

Пациенты, как правило молодого возраста, в течение длительного периода предъявляют неспецифические жалобы и у них наблюдаются общие симптомы заболевания. Наиболее яркие проявления включают тяжелые артралгии, миалгии, общее недомогание, похудание, лихорадку и боль в горле. Состояние таких больных тяжелое, и им часто проводятся многочисленные курсы антибиотикотерапии по поводу предполагаемого сепсиса, хотя в посевах крови возбудитель не обнаруживается. Примерно у 5 % пациентов с "лихорадкой неясной этиологии" впоследствии выявляется болезнь Стилла. У некоторых взрослых пациентов болезнь Стилла протекает так же, как и у детей.

3. Опишите характер температурной кривой при болезни Стилла.

Подъем температуры при болезни Стилла отмечается, как правило, один или два раза в день, обычно рано утром и/или поздно вечером. Значения температуры достигают высоких цифр, хотя в промежутке между "пиками" она может быть нормальной или даже ниже нормы. Такой тип температурной кривой называется *febris quotidianus* (подъем температуры один раз в день) или *febris diquotidianus* (подъем температуры 2 раза в день). При повышении температуры состояние больных резко ухудшается, а при ее нормализации — значительно улучшается. Это создает определенные проблемы для врачей, поскольку врачебные обходы в клинике и посещения пациента дома не совпадают с периодами, когда больной лихорадит. Типы температурной кривой при болезни Стилла и при инфекционном заболевании неодинаковы: различие инфекционного агента вызывает стойкое (базовое) повышение температуры, на фоне которого наблюдаются эпизодические подъемы до более высоких цифр.

4. Перечислите типичные клинические признаки болезни Стилла.

Клинические признаки болезни Стилла у взрослых

ПРИЗНАК	ЧАСТОТА (%)
Артралгии	98–100
Лихорадка	83–100
Миалгии	84–98
Артриты	88–94
Боль в горле	50–92
Высыпания	87–90
Похудание	19–76
Лимфаденопатия	48–74
Спленомегалия	45–55
Плеврит	23–53
Боль в животе	9–48
Гепатомегалия	29–44
Перикардит	24–37
Пневмонит	9–31

К редким проявлениям относятся алопеция, синдром Шегрена, подкожные узелки, некротический лимфаденит (синдром Кикучи), амиотрофия, острая печеночная недостаточность, легочный фиброз, тампонада перикарда, поражение ЦНС, периферическая нейропатия, протеинурия, микрогематурия, амилоидоз, гемолитическая анемия, диссеминированное свертывание крови, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, воспалительные заболевания глазных яблок и катаракта.

5. Каковы кожные изменения при болезни Стилла?

Хотя сыпь присутствует у подавляющего большинства пациентов, страдающих болезнью Стилла, часто ее не замечают до тех пор, пока не начинают искать целенаправленно. Сыпь состоит из нестойких, быстро исчезающих макулезных или макулопапулезных элементов розового цвета (цвета лососины), не вызывающих зуда. Обычно она возникает на туловище, конечностях или травмируемых участках кожи. Нередко ее можно обнаружить только в периоды повышения температуры. Иногда, для того, чтобы элементы сыпи стали более яркими и заметными, используют тепловое воздействие: прикладывают нагретые салфетки или осматривают пациента сразу после ванны или душа. Примерно у 40 % больных имеет место феномен Кебнера — появление сыпи на участке, подвергнутом трению.

6. Опишите проявления артрита при болезни Стилла.

Симптомы артрита при болезни Стилла могут отходить на второй план вследствие выраженных системных проявлений заболевания. Артрит может отсутствовать в начальном периоде заболевания, или протекать в форме моно- или олигоартрита, или быстро купироваться. Поражаются те же суставы, что и при остальных формах ревматоидного артрита: коленные, лучезапястные, голеностопные, проксимальные межфаланговые, локтевые, плечевые, пястно-фаланговые, плюснефаланговые, тазобедренные, дистальные межфаланговые и височно-челюстные. При артроцентезе, как правило, выявляются воспалительные изменения синовиальной жидкости II класса, а на рентгенограммах суставов обычно обнаруживаются отечность мягких тканей, внутрисуставной выпот, изредка — периартикулярный остеопороз. В отдельных случаях наблюдаются эрозивные изменения и/или анкилозы костей запястья.

7. Перечислите характерные лабораторные признаки болезни Стилла.

Лабораторные признаки болезни Стилла у взрослых

	ЧАСТОТА (%)
Повышение СОЭ	96–100
Лейкоцитоз	71–97
Анемия	59–92
Нейтрофилез ≥ 80 %	55–88
Гипоальбуминемия	44–85
Повышение концентрации печеночных ферментов	35–85
Тромбоцитоз	52–62
Наличие антинуклеарных антител	0–11
Наличие ревматоидного фактора	2–8

Специфических тестов для диагностики болезни Стилла не существует. Диагноз устанавливают на основании клинических проявлений заболевания и результатов лабораторных исследований, исключив, разумеется, другие причины его развития (например, инфекции или опухоли).

У большинства больных повышена концентрация ферритина. Некоторые авторы полагают, что резкое повышение концентрации ферритина в сыворотке крови служит диагностическим признаком болезни Стилла и что если таковая составляет ≥ 1000 мг/дл у больного с соответствующими клиническими проявлениями, то это только подтверждает диагноз. Причина столь значительного повышения данного показателя неясна, хотя ферритин относится к белкам острой фазы и его содержание отражает степень воспалительных процессов, протекающих в организме.

8. Как лечить болезнь Стилла?

Для 20 % пациентов с болезнью Стилла вполне достаточно применения аспирина или других нестероидных противовоспалительных средств, однако большинству больных необходима кортикостероидная терапия. Примерно ⅓ пациентов вынуждены принимать более 60 мг преднизолона в сутки. В тех случаях, когда при снижении дозы преднизолона невозможно избежать рецидива болезни, присоединяют один из базисных антиревматических препаратов медленного действия или иммунодепрессанты (метотрексат).

9. Каковы варианты течения и прогноз болезни Стилла?

Для достижения клинико-лабораторной ремиссии заболевания на фоне лечения необходимо в среднем 10 мес; для достижения ремиссии, не требующей приема поддерживающих доз препаратов,— около 32 мес.

Существуют три варианта течения заболевания: 1) спонтанное выздоровление, 2) рецидивирующее с периодами обострения (атаки) и 3) хроническое. На каждый вариант приходится примерно ⅓ больных, страдающих болезнью Стилла. У пациентов, у которых наблюдается спонтанное выздоровление, ремиссия достигается в течение 6–9 мес. При рецидивирующем течении у ⅔ пациентов развивается только одна повторная атака заболевания в период от 10 до 136 мес после первичных проявлений болезни Стилла. У незначительной части пациентов этой группы отмечается множество повторных атак, причем более 10 атак — в период от 3 до 48 мес от начала заболевания. Повторные обострения протекают обычно легче, чем начальная стадия, и требуют назначения меньших доз препаратов. У больных с хронической формой в первую очередь отмечают артрит и ограничение движения в суставах. Такие пациенты подчас нуждаются в артропластике, особенно при поражении тазобедренных суставов. Системные проявления менее выражены.

Полиартрит или поражение крупных суставов (плечевых, тазобедренных) на ранних стадиях заболевания — плохой прогностический признак. У таких пациентов заболевание принимает, как правило, хроническое течение. Пятилетняя выживаемость у взрослых с болезнью Стилла составляет 90–95 %, что соответствует таковой при системной красной волчанке. Смерть может наступить от присоединения инфекции, печеночной недостаточности, амилоидоза, респираторного дистресс-синдрома взрослых, сердечной недостаточности, рака легкого, эпилептического статуса и гематологических нарушений, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру.

Избранная литература

Bray V. J., Singleton J. D. Disseminated intravascular coagulation in Still's disease. Semin. Arthritis Rheum., 24: 222–229, 1994.

Bywaters E. G. L. Still's disease in the adult. Ann. Rheum. Dis., 30: 121–133, 1971.

Cush J. J., Medsger T. A., Christy W. C. et al. Adult-onset Still's disease: Clinical course and outcome. Arthritis Rheum., 30: 186–194, 1987.

Elkon K. B., Hughes G. R. V., Bywaters E. G. L. et al. Adult-onset Still's disease: Twenty-year follow-up and further studies of patients with active disease. Arthritis Rheum., 25: 647–654, 1982.

Esdaile J. M., Tannenbaum H., Hawkins D. Adult Still's disease. Am. J. Med., 68: 825–830, 1980.

Ohta A., Yamaguchi M., Tsunematsu T. et al. Adult Still's disease: A multicenter survey of Japanese patients. J. Rheumatol., 17: 1058–1063, 1990.

Ota T., Higashi S., Suzuki H. et al. Increased serum ferritin levels in adult Still's disease. Lancet, 1: 562–563, 1987.

Pouchot J., Sampalis J. S., Beaudet F. et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. Medicine, 70: 118–136, 1991.

Reginato A. J., Schumacher H. R., Baker D. G. et al. Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. Semin. Arthritis Rheum., 17: 39–57, 1987.

Still G. F. On a form of chronic joint disease in children. Med. Chir. Trans., 80: 47–49, 1987. [Reprinted in Arch. Dis. Child, 16: 156–165, 1941.]

ГЛАВА 29. РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ (POLYMYALGIA REUMATICA)

James D. Singleton, M.D.

1. Как можно описать клинические проявления ревматической полимиалгии с помощью аббревиатуры SECRET?

S — Stiffness and pain — скованность и боли;
E — Elderly individuals — пожилой возраст больных;
C — Constitutional symptoms, — общие, конституциональные симптомы у индоевропейцев;
R — Arthritis (rheumatism) — артрит (ревматизм);
E — Elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) — повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ);
T — Temporal arteritis — височный артериит.

2. Когда впервые появился термин "ревматическая полимиалгия"?

Сообщения об этом синдроме долгое время появлялись в медицинской литературе под различными названиями. Термин "ревматическая полимиалгия" (РПМ) предложен в 1957 г. Барбером (Barber), который описал 12 случаев этого заболевания.

3. Дайте определение ревматической полимиалгии (РПМ).

РПМ — это воспалительное заболевание людей пожилого возраста, характеризующееся болями и скованностью мышц плечевого и/или тазового пояса.

Диагностические критерии РПМ:

- возраст > 50 лет;
- двустороннее поражение двух из трех перечисленных областей (шея, плечевой или тазовый пояс) как минимум в течение 1 мес;
- СОЭ > 40 мм/ч;
- исключение других заболеваний (кроме височного артериита).

У пациентов обычно имеются артрит и общие (конституциональные) симптомы. Согласно некоторым определениям, диагностические критерии РПМ включают так-

же быстрый ответ на глюкокортикостероидную терапию (в дозе, соответствующей 10–15 мг преднизолона в сутки).

4. Кто болеет РПМ?

РПМ редко развивается у людей младше 50 лет; частота встречаемости РПМ повышается с увеличением возраста. Большинству пациентов больше 60 лет, а средний возраст начала заболевания — примерно 70 лет. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. РПМ, как и височный артериит, наблюдается преимущественно у белокожих людей и редко диагностируется у чернокожих, людей испанского или азиатского происхождения и коренного населения Америки. У представителей белой расы, живущих на юге США, РПМ отмечается реже, чем у жителей северных штатов.

5. Каковы заболеваемость и распространенность РПМ?

РПМ – относительно частое заболевание белокожего населения пожилого возраста. РПМ, по сравнению с височным артериитом, наблюдается у большего числа пациентов. По данным исследования, в округе Ольмстед (Миннесота), заболеваемость РПМ составляет 53,7 случаев на 100 000 человек, старше 50 лет, в год, а распространенность – примерно 500 случаев на 100 000 человек, старше 50 лет. В Гетеборге (Швеция) показатель ежегодной заболеваемости составил 28,6 случаев на 100 000 человек старше 50 лет.

6. Опишите болевой синдром и скованность при РПМ.

- Скованность и боли, как правило глубокие, нарастают постепенно и носят симметричный характер. РПМ обычно поражает более чем одну область (шея, плечевой или тазовый пояс), однако не исключены внезапное начало заболевания или одностороннее поражение в раннем периоде болезни, которое затем распространяется симметрично на противоположную сторону.
- Часто вначале поражается плечевой пояс. Пациент нередко указывает на участок, в котором боли наиболее выражены.
- Сильный болевой синдром ограничивает подвижность пациента; резко выражена скованность.
- Пациенты иногда жалуются на мышечную слабость вследствие болей и скованности.

7. Опишите проявления артрита при РПМ.

Клинически выявляемый синовит описывают многие авторы. Так, в одной группе больных, наблюдаемых в течение более чем 16 лет, у 31 % имели место клинические проявления синовита. Внутрисуставной выпот в коленных суставах, синовит лучезапястных суставов (нередко сопровождающийся туннельным синдромом запястного канала) и синовит грудино-ключичных сочленений встречаются наиболее часто. Выпот в коленном суставе может быть значительным (30–150 мл). Синовит носит преимущественно транзиторный характер и умеренно выражен. Он обычно развивается либо в начале заболевания, либо при слишком быстром снижении дозы глюкокортикостероидов и хорошо поддается терапии стероидами.

8. Что можно выявить при осмотре больного, страдающего РПМ?

Данные врачебного осмотра не соответствуют жалобам и анамнезу больного, которые следует принять во внимание. У пациентов могут появляться признаки хронического заболевания: снижение массы тела, слабость, депрессия и субфебрильная

лихорадка. Повышение температуры до фебрильных цифр, температурные свечи нехарактерны, если нет височного артериита. Шея и плечевой пояс при пальпации болезненны, активные движения в плечевом суставе ограничены из-за болей. Со временем развивается контрактура плечевого сустава с вовлечением капсулы, что приводит к ограничению пассивных движений. Мышцы атрофируются. Движения в суставах усиливают боли, которые локализуются в области проксимальных отделов конечностей, а не в проекции суставов. При осмотре клинические проявления синовита чаще выявляются в коленных, лучезапястных суставах и грудино-ключичных сочленениях. Может наблюдаться туннельный синдром запястного канала. Исследование мышечной силы часто невозможно из-за болевого синдрома. Однако сила мышц остается в пределах нормы, пока не развивается их атрофия вследствие бездействия.

9. Какова этиология РПМ?

Этиология РПМ неизвестна, но при этом заболевании нет признаков действия какого-либо токсина или присутствия инфекционного возбудителя. Предпринимаются попытки опереться на эпидемиологию заболевания, однако зависимость РПМ от возраста больных также до сих пор не получила четкого объяснения. Причиной превалирования среди пациентов с РПМ представителей белой расы является, как полагают, генетическая предрасположенность; сообщается о связи заболевания с HLA-DR4. Иммунная система участвует в патогенезе болезни, но ни стойких дефектов иммунного ответа, ни специфических антител не выявлено.

10. Объясните клинические проявления РПМ.

РПМ — системное воспалительное заболевание, и этим объясняется появление общих симптомов. Синовиты тазобедренных и плечевых суставов трудно заподозрить по клиническим проявлениям заболевания, но многие авторы их считают причиной скованности мышц проксимальных отделов конечностей и болевого синдрома. Наличие синовитов крупных суставов подтверждается сцинтиграфией, при объективном врачебном осмотре, исследовании синовиальной жидкости и биопсии синовиальной оболочки суставов. Другие авторы утверждают, что РПМ — это проявление **артериита** как основного заболевания, подчеркивают, что синовит практически не дает клинических проявлений. При биопсии мышц патология, как правило, не обнаруживается или же отмечаются неспецифические изменения без признаков воспаления.

11. Какой лабораторный признак наиболее характерен для РПМ? Всегда ли он имеет место?

Характерный лабораторный признак — повышение скорости оседания эритроцитов, часто до 100 мм/ч и более (определение методом Westergren). В редких случаях РПМ протекает на фоне нормального или не резко увеличенного СОЭ.

12. Какие еще изменения лабораторных показателей наблюдаются при РПМ?

К таковым относятся признаки, отражающие течение системного воспалительного процесса (нормохромная нормоцитарная анемия, тромбоцитоз, повышение концентрации гаммаглобулинов и острофазовых белков). Более чем у $^1/_3$ больных повышена активность печеночных ферментов, особенно щелочной фосфатазы. Функция почек, общий анализ мочи и концентрация креатинкиназы в сыворотке крови — в пределах нормы. Антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор в сыворотке крови не определяются.

13. Каков состав синовиальной жидкости?

В синовиальной жидкости выявляются воспалительные изменения, вязкость ее снижена. Количество лейкоцитов колеблется в пределах 1000–20 000/мм^3, из них 40–50 % составляют полиморфно-ядерные нейтрофилы. Результаты посевов и исследования на наличие кристаллов отрицательные.

14. Какова взаимосвязь РПМ и височного артериита?

Эти два заболевания часто возникают одновременно или последовательно. РПМ обнаруживается у 40–60 % пациентов с височным артериитом (ВА), и ее клинические проявления наблюдаются на ранних стадиях заболевания в 20–40 % случаев. И наоборот, ВА может развиваться у больных с РПМ. Алестиг и Барр (Alestig, Barr) (в 1963 г.) сообщили о наличии гистологических признаков ВА у пациентов с РПМ, которые не имели клинических проявлений артериита. Хотя скандинавское исследование показало, что ВА развивается примерно у 50 % больных РПМ, только у 15–20 % больных РПМ в Северной Америке выявлено сочетание с ВА.

15. В каких случаях больному с РПМ показана биопсия височной артерии? *(Вопрос спорный.)*

В биопсии височной артерии нет необходимости до появления у пациента жалоб или симптомов, подтверждающих развитие ВА, к каковым относятся головные боли, спазм жевательных мышц, расстройство зрения, болезненность кожи головы и др. Необходимо обследовать артерии головы, шеи, туловища и конечностей на предмет болезненности, увеличения диаметра, шумов и снижения пульсации. Общие симптомы и изменения лабораторных показателей при РПМ и ВА одинаковы, поэтому не играют роли в дифференциальной диагностике. Однако недостаточное улучшение общего состояния или незначительное изменение СОЭ в ответ на терапию преднизолоном свидетельствуют о ВА, и в этом случае показана биопсия височной артерии.

16. Как диагностировать РПМ?

На основании совокупности клинических проявлений, перечисленных в определении данного заболевания.

17. Какова дифференциальная диагностика при РПМ? Наличие каких симптомов помогает установить диагноз?

Дифференциальная диагностика ревматической полимиалгии/височного артериита

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ
Синдром фибромиалгии	Болезненные точки; СОЭ в пределах нормы
Гипотиреоидизм	Повышенная концентрация тиреотропного гормона; СОЭ в пределах нормы
Депрессия	СОЭ в пределах нормы
Полимиозит	Преобладание выраженной мышечной слабости; повышенная концентрация креатинкиназы; изменения на электромиограмме
Злокачественная опухоль	Клинические признаки опухоли (связь между развитием опухоли и РПМ не выявлена)
Инфекционное заболевание	Характерные клинические признаки какого-либо заболевания; определение возбудителя с помощью посевов
Ревматоидный артрит	Наличие ревматоидного фактора; поражение мелких суставов

18. Как дифференцировать РПМ от ревматоидного артрита?

У больных преклонного возраста часто весьма нелегко отличить РПМ от начальных проявлений ревматоидного артрита, поскольку у них общие симптомы и утренняя скованность часто доминируют над признаками поражения суставов. В данном случае диагноз РПМ подтверждается отсутствием:

— ревматоидного фактора;
— поражения мелких суставов кистей и стоп;
— повреждения суставов;
— появления эрозивных изменений за время наблюдения.

Эффект от лечения глюкокортикоидами не является надежным критерием для дифференциальной диагностики.

19. Как используются НПВС в лечении РПМ?

Эффект от применения НПВС отмечается лишь в 10–20 % случаев; НПВС целесообразно назначать пациентам с умеренными проявлениями РПМ. Как и при других заболеваниях, ни одно из НПВС не имеет гарантированного преимущества; выбор НПВС основан на индивидуальной эффективности и переносимости препарата больным. НПВС можно использовать в сочетании с глюкокортикостероидами для уменьшения дозы гормонов. Следует, однако, помнить о побочных действиях НПВС, учитывая в первую очередь возраст пациентов и длительность лечения.

20. Как проводят терапию глюкокортикостероидами на ранних стадиях РПМ?

Применение преднизолона по 10–20 мг/сут приводит, как правило, к быстрому и выраженному положительному эффекту. Подавляющее число пациентов чувствуют значительное улучшение уже в первые 1–2 дня лечения, у других для купирования симптомов болезни требуется немного больше времени. При ежедневном приеме эффективность препарата выше, нежели при его назначении через день (альтернирующая терапия); начальная доза определяется тяжестью клинических проявлений (в дозе > 20 мг/сут нет необходимости). Дозу следует уменьшать каждые 2–4 нед, руководствуясь состоянием больного как наиболее надежным критерием. СОЭ постепенно снижается, хотя нормализация ее может занять несколько недель. Дозу препарата с каждым разом снижают на 2,5 мг, пока она не будет составлять 10 мг/сут. Далее доза с каждым разом уменьшается на 1 мг под контролем СОЭ и состояния больного.

21. Каково течение РПМ?

Течение заболевания длительное, и рецидивы наблюдаются гораздо чаще, чем предполагалось раньше. По данным одного исследования (246 больных), 70 % больных продолжали принимать преднизолон через 2 года после начала терапии, некоторые больные вынуждены принимать глюкокортикостероиды более 10 лет. Рецидивы РПМ после прекращения медикаментозной терапии имели место в 20 % случаев, развиваясь спустя несколько месяцев или лет. Во время обострений СОЭ может не достигать тех значений, которые наблюдались в начальном периоде заболевания.

22. Как долго продолжают лечение преднизолоном, учитывая особенности течения заболевания?

Снижение дозы преднизолона и его отмену желательно проводить как можно быстрее. Однако слишком резкое уменьшение дозы чревато обострением РПМ. Самая оптимальная доза, которую должен получать пациент спустя год от начала заболевания,— 5 мг преднизолона в сутки. При приеме такой дозы побочные эффекты мини-

мальны, обострения наблюдаются редко. При отсутствии признаков рецидива дозу уменьшают на 1 мг каждые 1–2 мес с последующей полной отменой препарата.

В случаях обострения прибегают к небольшому увеличению дозы (≤ 5 мг), а после купирования снижают, пока она не составит чуть большего значения, чем то, на фоне которого возникло обострение. В дальнейшем уменьшение дозы проводят не ранее чем через 6–12 мес. Таким образом, больные не обречены на постоянный прием гормонов, хотя гормональная терапия пациентов с длительным течением заболевания может быть продолжена.

23. Какие еще мероприятия, кроме лекарственной терапии, входят в план лечения РПМ?

- Психотерапия.
- Обучение больных.
- Регулярный врачебный осмотр.
- Определение двигательного режима, особенно при развитии атрофии мышц и/или контрактур.

Особое внимание следует уделить побочным эффектам терапии глюкокортикостероидами, в первую очередь, остеопорозу.

Избранная литература

Barber H. S. Myalgic syndrome with constitutional effects: Polymyalgia rheumatica. Ann. Rheum. Dis., 16: 230–237, 1957.

Cohen M. D., Ginsburg W. W. Polymyalgia rheumatica. Rheum. Dis. Clin. North Am., 16: 325–338, 1990.

Hunder G. G. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1103–1112.

Healey L. A. On the epidemiology of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. J. Rheumatol., 20: 1639–1640, 1993.

Healey L. A. Polymyalgia rheumatica and the American Rheumatism Association criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 26: 1417–1418, 1983.

Healey L. A. Polymyalgia rheumatica. In: Schumacher H. R. (ed.) Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 148–149.

V. Васкулиты: первичные и вторичные

Мы привыкли искать единственную причину, поэтому большинство наших споров возникает тогда, когда причин оказывается несколько.

Барон Юстус фон Лигиг (1803–1873),
немецкий химик

ГЛАВА 30. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНОГО С ПРЕДПОЛАГАЕМЫМ ВАСКУЛИТОМ

Steven A. Older, M.D.

1. Дайте простое определение васкулита.

Воспаление и некроз кровеносных сосудов с последующим ухудшением кровотока.

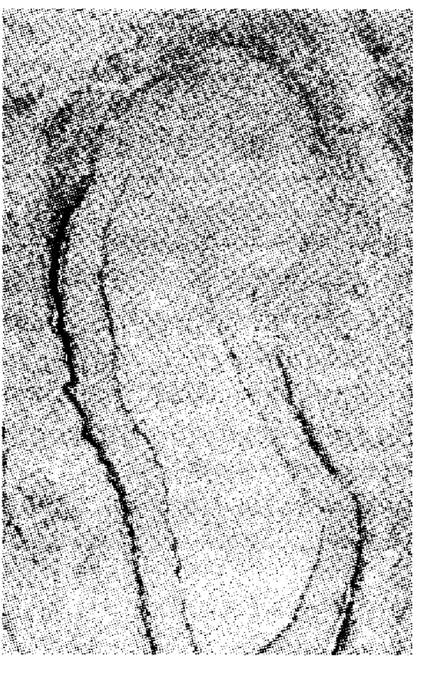
2. Какие два процесса, протекающие в сосудах при васкулите, приводят к развитию клинических проявлений?

- Разрушение стенки сосуда сопровождается ее разрывом и кровоизлияниям в окружающие ткани.
- Повреждение эндотелия способствует образованию тромбов и ишемическому поражению тканей, кровоснабжение которых обеспечивается данным сосудом.

3. Перечислите характерные гистологические признаки васкулита.

- Инфильтрация сосудистой стенки нейтрофилами, мононуклеарными и/или гигантскими клетками.
- Фибриноидный некроз (разрушение всех слоев стенки сосуда).





Некротический васкулит артерии тонкого кишечника больного, страдающего узелковым периартериитом. Просвет сосуда частично закрыт тромбом. Некротические изменения участка стенки артерии, прилежащего к тромбу, с разрушением эластической мембраны. Слева — окрашивание гематоксилином и эозином, справа — специальная окраска на эластические волокна; малое увеличение.(Из: Revised Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

- Лейкоцитоклазия (обнаружение “ядерной пыли” вследствие разрушения лейкоцитов).

Примечание. Периваскулярная инфильтрация — неспецифический морфологический признак, наблюдаемый при множестве патологических процессов. Она не относится к диагностическим признакам васкулита, даже если появляется на фоне воспалительных изменений стенки сосуда.

4. Назовите иммунные механизмы возникновения васкулитов.

В зависимости от типа васкулита это могут быть либо **клеточные** (с образованием гранулем), либо **гуморальные** (образование иммунных комплексов) иммунные реакции.

Гранулематозные	**Иммунокомплексные**
Гигантоклеточный артериит	Узелковый периартериит
Артериит Такаясу	Полиангиит мельчайших сосудов
Гранулематоз Вегенера	Болезнь Кавасаки (спорно)
Синдром Черджа–Страусса	Гиперергический васкулит
Изолированный церебральный васкулит ЦНС	Пурпура Шенлейна–Геноха

5. Какова классификация васкулитов, основанная на размерах пораженных сосудов (морфологическая классификация)?

РАЗМЕР СОСУДА	ВАСКУЛИТ
Крупный	Артериит Такаясу
	Гигантоклеточный артериит
Средний	Узелковый периартериит
	Болезнь Кавасаки
Мелкий	Гиперергический васкулит
	Васкулит Черджа–Страусса
	Гранулематоз Вегенера
	Полиангиит мельчайших сосудов

При любом васкулите могут одновременно поражаться сосуды разных калибров, например при узелковом периартериите в патологический процесс вовлекаются средние и мелкие артерии.

6. Приведите более распространенную в клинической практике классификацию васкулитов.

Клиническая классификация васкулитов

Системные некротические васкулиты
- Классический узелковый периартериит
- Васкулит Черджа–Страусса
- Полиангиит перекрестного синдрома

Гиперергические васкулиты
- Вызванные экзогенными причинами (этиология известна или предполагается):
  - Пурпура Шенлейна–Геноха
  - Сывороточная болезнь и подобные ей состояния
  - Прочие васкулиты, вызванные приемом лекарственных средств
  - Васкулиты, развивающиеся на фоне инфекционных заболеваний
- Васкулиты, развивающиеся на фоне
  - Злокачественных опухолей
  - Системных заболеваний соединительной ткани

Других заболеваний
Врожденного дефицита комплемента
Гранулематоз Вегенера
Гигантоклеточный артериит
Височный артериит
Болезнь Такаясу
Прочие васкулитные синдромы
Слизисто-кожно-железистый синдром (болезнь Кавасаки)
Изолированный васкулит ЦНС
Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера)
Смешанные васкулиты

По: Fauci A. C. Vasculitis syndromes. In: Braunwald E. et al. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed. NewYork, McGraw-Hill, 1991.

7. Как правильно диагностировать васкулит?

1. Предположить наличие васкулита.
2. Исключить сходные по клинической картине заболевания.
3. Определить распространенность и степень поражения.
4. Подтвердить диагноз данными инструментальных и лабораторных исследований.

8. Перечислите типичные клинические проявления васкулита.

У васкулитов нет единой клинической картины. Проявления могут быть самыми разными: головные боли, высыпания на коже и слизистых оболочках, свисающая стопа, различные общие симптомы. Иногда развиваются серьезные осложнения: инсульты, сегментарные инфаркты кишки и легочные (альвеолярные) кровотечения. Из-за такого разнообразия клинических проявлений в диагностике васкулитов часто допускаются ошибки. Однако заболевания, сходные по клинической картине, необходимо исключить как можно раньше, поскольку неверно назначенное лечение, существенно отличающееся при васкулите, способно привести к ухудшению состояния больного и/или к его смерти.

9. Какие заболевания имеют клиническую картину, сходную с проявлениями васкулита?

Крупные артерии: фиброзно-мышечная дисплазия, радиационный фиброз, нейрофиброматоз, врожденная коарктация аорты.

Артерии среднего калибра: эрготизм, *синдром холестериновой эмболии, миксома предсердия*, лимфоматоидный гранулематоз, *тромбоэмболическая болезнь*, синдром Элерса–Данлоса IV типа.

Мелкие артерии: *грибковые аневризмы с эмболией, синдром антифосфолипидных антител, сепсис (гонококковый, менингококковый)*, гангренозная эктима (вызванная псевдомонадами), *инфекционный эндокардит*, тромбоцитопения.

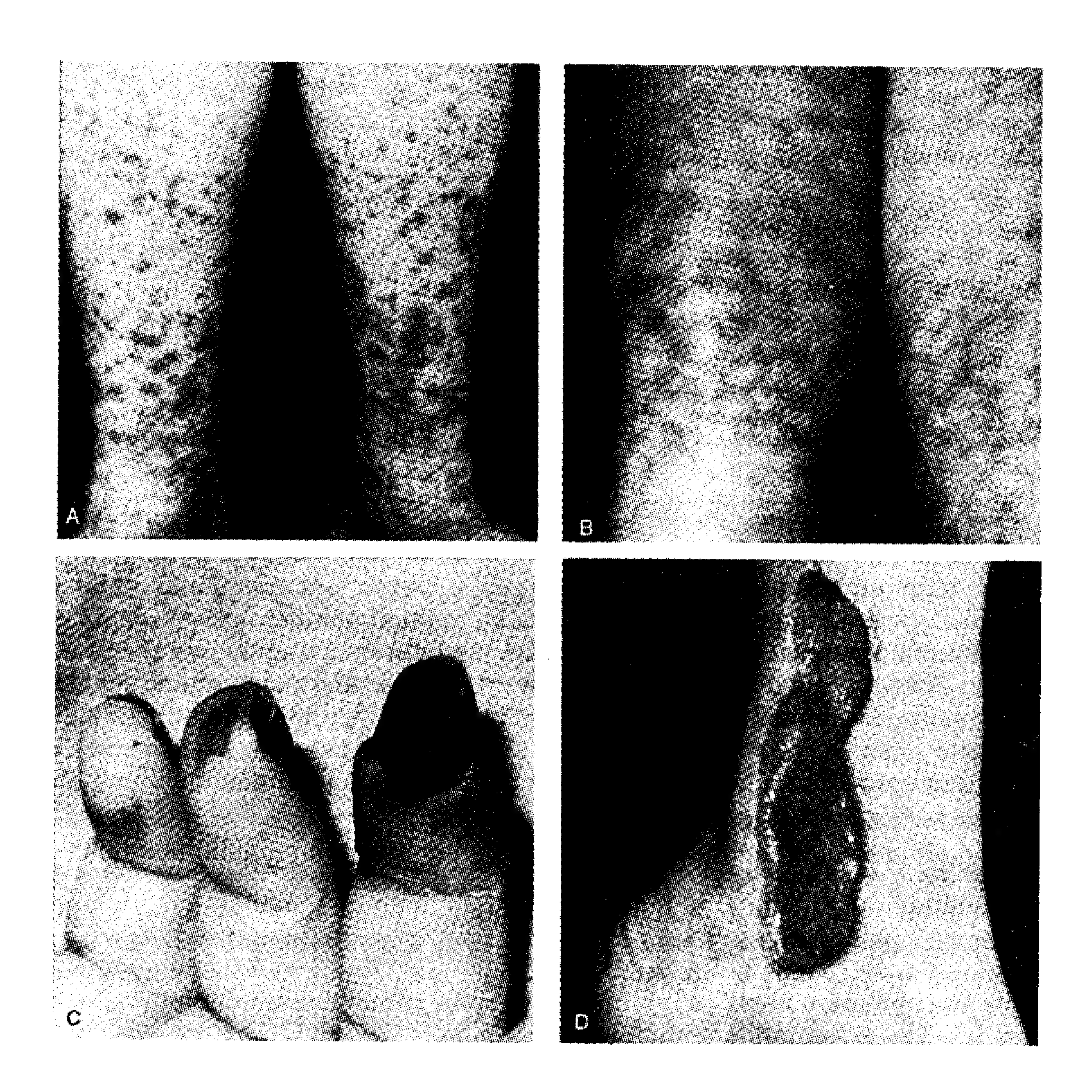
Примечание. Часто встречающиеся заболевания выделены курсивом.

10. Какие клинические признаки позволяют предположить диагноз васкулита как основного заболевания?

Мультисистемное поражение; лихорадка неясной этиологии или не поддающиеся иному объяснению конституциональные симптомы; симптомы ишемии, особенно у пациентов молодого возраста; множественный мононеврит; подозрительные повреждения кожи.

11. Какие поражения кожи наблюдаются при васкулитах?

Пальпируемая пурпура, сетчатое ливедо, подкожные узелки, язвы с ровными краями (симптом "пробойника"), некротические изменения кончиков пальцев, петехии, экхимозы и высыпания по типу крапивницы, не исчезающие в течение 24 сут.



A. Пальпируемая пурпура. **B.** Сетчатое ливедо. **C.** Некротические изменения кончиков пальцев. **D.** Язва с ровными краями (симптом "пробойника"). (Из: The Revised Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

12. Какие лабораторные исследования используются для подтверждения диагноза васкулита?

Общие (скрининг)

Развернутый клинический анализ крови
СОЭ по Вестергрену
С-реактивный белок
Общий анализ мочи

Содержание мочевины/креатинина в крови
Печеночные ферменты
Маркеры гепатитов В и С
Анализ кала на скрытую кровь

Исследования, направленные на выяснение типа васкулита

Посевы крови
Исследование цереброспинальной жидкости
АНА, ревматоидный фактор
Антифосфолипидные антитела
С3, С4, СН50
Исследование сыворотки крови на антитела к инфекционным агентам
Криоглобулины
Креатинкиназа
Антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА)
Электрофорез белков сыворотки крови

13. Какие еще исследования, помимо лабораторных, проводятся для подтверждения диагноза васкулита?

Рентгенография грудной клетки
Рентгенография придаточных пазух или КТ-сканирование
Электромиография и исследование нервной проводимости
Эхокардиография
Ангиография
Биопсия тканей

14. Биопсия, безусловно, является методом выбора в диагностике васкулита. Перечислите ткани и органы, из которых чаще всего берут биопсийный материал.

Часто	**Редко**
Кожа	Яичко
Бедренный нерв	Прямая кишка
Височная артерия	Печень
Мышца	Сердце
Почки	Мозг
Легкие	

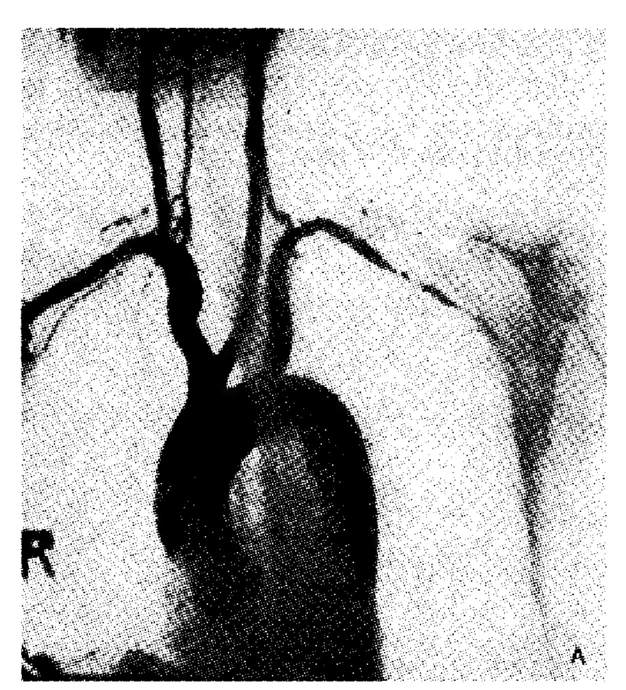
15. Какое исследование показано в случае, если проведение биопсии невозможно по тем или иным причинам?

Ангиография.

ОБЛАСТЬ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ	ДИАГНОЗ
Брюшная полость (чревный ствол, верхняя брыжеечная и почечные артерии)	Узелковый периартериит
Дуга аорты	Артериит Такаясу
Конечности	Болезнь Бюргера
Мозг	Изолированный васкулит ЦНС

16. Назовите два характерных ангиографических признака васкулита.

Неравномерное снижение кровотока и участки сужения просвета сосудов
Аневризмы (симптом “четок”)
(См. рисунок на следующей странице.)





Ангиограммы больных, страдающих васкулитами. **А.** Неравномерное снижение кровотока и сужение просвета левой подключичной артерии при болезни Такаясу. **В.** Классический симптом "четок": множественные аневризмы сосудов у больного, страдающего изолированным васкулитом ЦНС

17. Перечислите общие принципы лечения васкулитов.

- Выявить и исключить экзогенную причину развития васкулита (отменить прием лекарственного препарата и пр.).
- Проводить лечение основного заболевания, вызвавшего появление васкулита (например, назначение антибиотиков при эндокардите, интерферона при гепатите и т. д.).
- Осуществить противовоспалительную и/или иммуносупрессивную терапию в зависимости от тяжести заболевания. Лечение васкулита мелких сосудов, ограниченного поражением кожи, обычно менее интенсивно, чем системного васкулита с вовлечением артерий крупного и/или среднего калибра.

Избранная литература

Conn D. L. Update on systemic necrotizing vasculitis. Mayo Clin. Proc., 64: 535–543, 1989.

Dahlberg P. J., Lockhart J. M., Overholt E. L. Diagnostic studies for systemic necrotizing vasculitis: Sensitivity, specificity, and predictive value in patients with multisystem disease. Arch. Intern. Med., 149: 161–165, 1989.

Fauci A. S., Leavitt R. Y. Vasculitis. In: McCarthy D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

Gibson L. E., Su W. P. D. Cutaneous vasculitis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 16: 309–324, 1990.

Jennette J. C., Falk R. J. Disease associations and pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in vasculitis. Curr. Opin. Rheumatol., 4: 9–15, 1992.

Jennette J. C., Falk R. J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum., 37: 187–192, 1994.

Kallenberg C. G. M., Mulder A. H. L., Tervaert J. W. C. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: A still growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. Am. J. Med. 93: 675–682, 1992.

Lie J. T. Diagnostic histopathology of major systemic and pulmonary vasculitic syndromes. Rheum. Dis. Clin. North Am., 16: 269–292, 1990.

Lie J. T. Vasculitis simulators and vasculitis look-alikes. Curr. Opin. Rheumatol. 4: 47–55, 1992.

Mandell B. F., Hoffman G. S. Differentiating the vasculitides. Rheum. Dis. Clin. North Am., 20: 409–442, 1994.

ГЛАВА 31. ВАСКУЛИТЫ КРУПНЫХ СОСУДОВ: ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ И БОЛЕЗНЬ ТАКАЯСУ

Gregory J. Dennis, M.D.

1. Укажите первичные васкулиты крупных сосудов и ревматические заболевания, которые сопровождаются поражением крупных сосудов.

Гигантоклеточный артериит, болезнь Такаясу. Ревматические заболевания, сопровождающиеся аортитом: серонегативная спондилоартропатия, рецидивирующий полихондрит и болезнь Бехчета.

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ АРТЕРИИТ

2. Дайте другие названия гигантоклеточного артериита (ГКА).

Краниальный артериит, височный артериит, болезнь Гортона.

3. Кто чаще болеет ГКА?

ГКА развивается преимущественно у пациентов старше 50 лет, причем у людей старше 80 лет в 10 раз чаще, чем у 50–60-летних. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. У родных братьев и сестер больного ГКА риск возникновения патологии в 10 раз выше. Наиболее распространен ГКА среди белых американцев — выходцев из Северной Европы. Однако недавно проведенные исследования показали, что среди чернокожего населения, людей испанского и азиатского происхождения заболевание встречается гораздо чаще, чем полагали раньше.

4. Перечислите клинические проявления ГКА.

У большинства пациентов клиническая картина заболевания соответствует одному из следующих четырех вариантов.

1. Краниальный синдром: головная боль, локализованная в местах расположения поверхностных артерий головы; там же при пальпации выявляется болезненность кожи; симптом "перемежающейся хромоты" жевательных мышц и языка (периоды резкой боли в жевательных мышцах и языке при жевании и разговоре, что вынуждает пациента временно прекратить и то, и другое). Редко наблюдается некроз кожи головы, диплопия и потеря зрения.

2. Ревматическая полимиалгия (РПМ), проявляющаяся болью и скованностью проксимальных мышечных групп (шеи, плечевого и тазового пояса, бедренных мышц). Поражение, как правило, симметричное.

3. Сочетание краниальных симптомов и РПМ. Примерно у 20–50 % больных, страдающих ГКА, развивается симптомокомплекс РПМ.

4. Лихорадка и общие симптомы без конкретных клинических признаков заболевания. Эти проявления обычно рассматриваются как лихорадка неясного генеза.

Начало заболевания может быть острым и постепенным. У большинства пациентов наблюдаются неспецифические симптомы: слабость, утомляемость, лихорадка, заметное похудание, общее недомогание.

5. Какие клинические симптомы, выявляемые при объективном осмотре, подтверждают диагноз ГКА?

Большинство симптомов, обнаруживаемых при объективном обследовании пациента, к сожалению, имеют низкую диагностическую ценность. Однако некоторые из них высокоспецифичны для височного артериита, и прежде всего — болезненность кожи головы и симптомы поражения височных артерий (снижение пульсации в сочетании с болезненностью при пальпации артерий). Нарушения зрения (диплопия, преходящая слепота, потеря зрения на один глаз, неврит и атрофия зрительного нерва) в диагностике ГКА имеют вспомогательное значение.

6. В каких случаях необходимо предположить развитие у больного ГКА?

Если у пациента старше 50 лет появляется необычная головная боль, симптом "перемежающейся хромоты" жевательных мышц, лихорадка неясного генеза или ревматическая полимиалгия.

7. Назовите наиболее тяжелое осложнение ГКА. Как часто оно развивается?

У 15 % пациентов внезапно и безболезненно развивается полная потеря зрения. Это может быть первым признаком заболевания, причиной слепоты в большинстве случаев является ишемический неврит зрительного нерва, обусловленный артериитом задних цилиарных артерий (ветвей глазничной артерии). Реже слепота возникает вследствие поражения артерий сетчатки.

8. Какие еще клинические проявления со стороны органов зрения наблюдаются у больных ГКА?

Нечеткость зрения и/или преходящая слепота (*amaurosis fugax*) (обнаруживается обычно за несколько месяцев до наступления полной слепоты), блестящие цветные вспышки перед глазами, светобоязнь. Выявляются ирит, конъюнктивит, глаукома. Из-за ишемии экстраорбитальных мышц развивается офтальмоплегия.

9. Какие органы, помимо краниальных сосудов, поражаются при ГКА?

Хотя повреждение сосудов головы — наиболее характерный и чаще всего выявляемый признак ГКА, патологический процесс этим не ограничивается. У 10–15 % больных, как правило, поражаются аорта и ее главные ветви.

10. Перечислите наиболее частые клинические проявления ГКА, обусловленные поражением экстракраниальных сосудов.

Если в патологический процесс вовлекается аорта и подключичные артерии, то возникает **синдром дуги аорты**. При повреждении дистальных отделов аорты, под-

вздошных или бедренных сосудов наблюдается **симптом перемежающейся хромоты**. Развиваются также **аневризмы** крупных артерий, например сонных.

11. Какие неврологические осложнения возникают у больных, страдающих ГКА?
Неврологические осложнения при ГКА — относительно редкое явление. Поражение внутренних сонных и позвоночных артерий приводит к развитию инсультов, судорожного синдрома, острой потере слуха, приступам головокружения, нарушению мозговых функций и депрессии. Внутричерепные артерии не вовлекаются в патологический процесс, так как они лишены эластической мембраны.

12. Каковы клинические симптомы поражения русла конкретных артерий при ГКА?

ПОРАЖЕНИЕ АРТЕРИЙ	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
Глазничных	Слепота
Подключичных	Отсутствие пульса
Почечных	Артериальная гипертензия
Коронарных	Стенокардия
Сонных	Инсульты
Позвоночных	Головокружение, инсульты
Подвздошных	Перемежающаяся хромота
Брыжеечных	Ишемия органов брюшной полости

При ГКА поражаются сосуды как крупного, так и среднего калибра. Вовлечение в патологический процесс легочных артерий не характерно. Повреждение мелких артерий наблюдается еще реже, поэтому кожные изменения почти не встречаются.

13. Какие еще симптомы наблюдаются у больных ГКА?

- **Синовит.** Артралгии выявляются часто, но объективные признаки синовита (припухлость суставов и др.) — менее чем у 10 % пациентов.
- **Кашель.** Может развиться сухой кашель.
- **Гипотиреоз.** Повышенный риск заболеваемости микседемой (5 %).

14. Какова ценность определения СОЭ для диагностирования ГКА?
СОЭ изменяется чаще других лабораторных показателей. При ГКА она выше, чем при других васкулитах, почти всегда выше 50 мм/ч, в среднем составляет 80–100 мм/ч по методике Вестергрена и редко держится в пределах нормы. Хотя общепринято в клинической практике считать СОЭ чувствительным признаком ГКА, специфичность этого показателя — менее 50 %, поскольку и при других заболеваниях, особенно инфекционных и миеломной болезни, ее значение может превышать 100 мм/ч.

15. Какие отклонения от нормы лабораторных показателей выявляются у больных ГКА?
Анемия, тромбоцитоз, повышение концентрации ферментов печени (особенно щелочной фосфатазы), выраженное повышение концентрации С-реактивного белка (часто более 100 мг/л).

16. Как часто у больных ГКА отмечается повышение активности печеночных ферментов?
У 20–30 % пациентов. В частности, повышается активность АсАТ, АлАТ и щелочной фосфатазы, нередко — в 3–5 раз. Однако эти лабораторные показатели быстро нормализуются на фоне лечения кортикостероидами.

17. Похожа ли анемия, развивающаяся у больных ГКА, на железодефицитную анемию?

Нет. У пациентов, страдающих ГКА, наблюдается анемия легкой или умеренной степени с уровнем гемоглобина 90–110 г/л. Обычно она носит нормохромный или гипохромный характер. Дефицит железа, как правило, отсутствует, зато имеют место признаки анемии, развивающейся на фоне хронических заболеваний (низкая концентрация железа в сыворотке крови и ее общая железосвязывающая способность, тогда как содержание ферритина в пределах нормы или повышено).

18. Какое исследование используется для подтверждения клинического диагноза ГКА?

Биопсия наиболее пораженного участка височной артерии. С ее помощью можно исключить другие заболевания со схожими клиническими проявлениями. Кроме того, при ангиографии у пациентов с артериитами экстракраниальных сосудов выявляются специфические изменения.

19. Какая особенность патологического процесса может помешать обнаружению признаков васкулита в биопсийном материале?

ГКА характеризуется неоднородным или сегментарным поражением сосудистой стенки артерий. Если при осмотре поврежденный участок четко не определяется, то необходимо исследовать фрагмент артерии длиной 3–6 см. Биопсийный материал нарезается, как салями, на кусочки шириной 1–2 мм и исследуется гистологически на разных уровнях.

20. Как часто правильно выполненная биопсия предопределяет необходимость лечения?

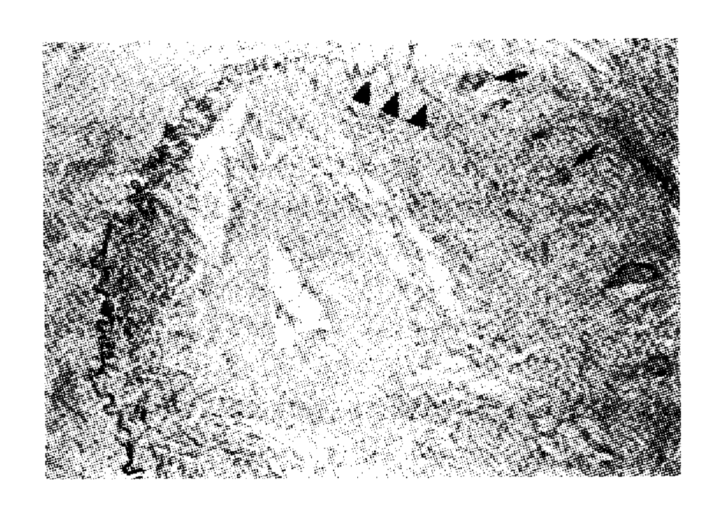
Примерно в 80–90 % случаев. Однако, если результаты биопсии не подтверждают диагноз ГКА, хотя, с клинической точки зрения, вероятность наличия болезни остается высокой, то необходимо выполнить биопсию на противоположной стороне. Данная манипуляция помогает выявить патологический процесс дополнительно в 10–15 % случаев.

21. Относится ли ГКА к генетически детерминированным заболеваниям? Какова роль наследственности в его патогенезе?

Этиология ГКА неизвестна, и патогенез заболевания недостаточно изучен. Локализация воспалительного процесса вокруг фрагментированной внутренней эластической мембраны позволяет предположить, что ГКА связан с аутоиммунной реакцией на эластин или другие макромолекулы, однако это не доказано. Воспалительный инфильтрат преимущественно состоит из макрофагов и CD4+ Т-лимфоцитов Th1-типа, из которых около 25 % активированы. Недавно проведенные исследования показали, что у большинства (60–70 %) больных, страдающих ГКА и РПМ, экспрессирован аллель HLA-DR4. У этих пациентов выявлена общая последовательность аминокислот в цепи β-1 молекулы HLA-DR (второй гипервариабельный участок области, распознающей антиген).

22. Какие гистологические признаки ГКА обнаруживаются в биопсийном материале височной артерии?

Более чем в 90 % биопсий, выявляющих патологический процесс, наблюдаются воспалительные гранулемы. Они локализуются во внутренних слоях медии, окружая разрушенную внутреннюю эластическую мембрану.



Биопсийный материал височной артерии больного, страдающего ГКА; видны разрушенная внутренняя эластическая мембрана (*треугольники*) и гигантские клетки Лангханса (*стрелки*)

23. Существует ли стандартный метод лечения ГКА?

На сегодняшний день назначение высоких доз кортикостероидов (преднизолон 20 мг 3 раза в сутки) остается методом выбора. Прием гормонов через день неэффективен. В настоящее время изучаются результаты применения других препаратов (например, метотрексата) в лечении ГКА.

24. Следует ли начинать лечение до проведения биопсии височной артерии?

Это зависит от риска возникновения серьезных осложнений и от того, скоро ли может быть проведена биопсия. Терапия кортикостероидами должна быть начата немедленно при развитии внезапной слепоты, инсульта или стенокардии. Вообще, клиницисты не должны сомневаться в необходимости раннего применения кортикостероидов у больных с синдромом, соответствующим клиническим проявлениям ГКА.

25. Влияет ли терапия кортикостероидами на результаты биопсии?

Хотя лечение кортикостероидами может изменить гистологическую картину в биоптате височной артерии, недавние исследования показали, что признаки артериита в биопсийном материале обнаруживаются даже спустя 14 дней от начала приема гормональных препаратов при условии клинических проявлений активного течения заболевания. Биопсию по возможности следует проводить в первые 7 дней курса кортикостероидной терапии.

26. Как скоро наступает положительный эффект от лечения кортикостероидами?

Кортикостероиды купируют общие симптомы ГКА, как правило, быстро (в среднем в течение 72 ч от начала терапии). Для уменьшения очаговых проявлений артериита, таких как головная боль, болезненность кожи головы, симптом "перемежающейся хромоты" жевательных мышц и языка, требуется более длительный период.

27. Возможно ли с помощью гормональной терапии предупредить развитие таких серьезных осложнений, как инсульты и внезапная слепота?

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что применение высоких доз кортикостероидов предотвращает возникновение серьезных осложнений у больных височным артериитом, в том числе внезапную слепоту и другие инсультоподобные состояния.

28. Может ли при ГКА значение СОЭ оставаться в норме?

Да. Хотя у подавляющего большинства больных СОЭ превышает 50 мм/ч, имеются сообщения об единичных случаях и даже небольших группах пациентов, у которых при СОЭ ниже 40 мм/ч диагноз ГКА был подтвержден гистологически. В одном наблюдении за пятью пациентами установлено, что небольшие значения СОЭ связаны с высоким риском развития ревматической полимиалгии или лечением кортикостероидами по поводу других заболеваний. У таких пациентов информативным является повышение концентрации С-реактивного белка.

29. Как часто при отсутствии адекватного лечения у больных ГКА развивается слепота?

Она возникает у 36–55 % пациентов на фоне клинического течения заболевания в любом периоде.

30. Когда следует уменьшать дозу кортикостероидов?

Пациентов необходимо тщательно регулярно наблюдать для обнаружения начальных симптомов осложнений. Как только клинические проявления воспалительного процесса, включая объективные и лабораторные признаки, полностью исчезнут (а лучше через месяц после этого), можно начинать постепенное снижение дозы кортикостероидов.

Если у больного не удается достичь полной ремиссии или снизить дозу кортикостероидов хотя бы до 10–20 мг/сут, рекомендуется применение цитостатиков или других иммунодепрессантов. Некоторые клиницисты назначают пульс-терапию метотрексатом в низких дозах еженедельно одновременно с приемом кортикостероидов для более быстрого уменьшения дозы гормонов. Однако этот метод еще не изучен до конца.

31. Как долго больные ГКА получают гормональные препараты?

Продолжительность лечения обычно составляет около 6 мес, а поддерживающие дозы преднизолона часто пациентам приходится принимать годами. Достоверно установлено, что раннее прекращение гормональной терапии приводит к рецидивам, иногда даже спустя несколько лет. В связи с длительностью лечения должны быть предприняты адекватные меры для уменьшения побочных эффектов кортикостероидов (например, для предотвращения развития остеопороза назначают препараты кальция и витамин D).

32. Повышена ли смертность в группе пациентов, страдающих ГКА, по сравнению с общей популяцией людей пожилого возраста?

У больных ГКА риск летальных исходов увеличивается в первые 4 мес от начала терапии. Как правило, больные погибают от сосудистых осложнений — инсультов, инфарктов миокарда, разрывов и расслоений аневризм. Спустя 4 мес — смертность не превышает показателей, характерных для соответствующих возрастных групп населения.

АРТЕРИИТ ТАКАЯСУ

33. Приведите другие названия артериита Такаясу (АТ).

Болезнь отсутствия пульса
Синдром дуги аорты
Окклюзия (тромбоз) аорты

34. Кто чаще болеет АТ?

АТ развивается прежде всего у молодых женщин. Соотношение женщин и мужчин составляет 8 : 1. Подвержены ему в основном 10–30-летние, хотя болезнь может возникнуть как в более раннем, так и в более позднем возрасте. АТ чаще наблюдается у пациентов азиатского происхождения, но встречается в различных регионах мира во всех расовых группах.

35. Каковы основные клинические проявления АТ?

В развитии заболевания можно выделить три стадии:

- **I стадия.** Снижения пульса еще нет, преобладают неспецифические общие жалобы на повышение температуры тела, боли в суставах, похудание. Нередко таким больным ставится диагноз длительного течения вирусного заболевания. Часто наблюдается у пациентов младше 20 лет.
- **II стадия.** Появляются боли по ходу сосудов и болезненность их при пальпации вследствие прогрессирования процессов воспаления сосудистой стенки.
- **III стадия.** Возникают фиброзные изменения; на первый план выступают ишемические поражения и шумы над поврежденными артериями.

Поскольку АТ — хроническое рецидивирующее заболевание, могут проявляться клинические признаки, соответствующие любой стадии или нескольким сразу. Более чем у 10 % пациентов отсутствуют какие-либо жалобы, поэтому при случайном обнаружении асимметрии пульса и артериального давления, стенотических шумов над сосудами или артериальной гипертензии необходимо провести тщательное обследование.

36. Перечислите наиболее распространенные клинические проявления АТ.

Стенотические шумы	80 %
Хромота	70 %
Ослабление пульса	60 %
Боли в суставах	50 %
Асимметрия артериального давления	50 %
Общие симптомы	40 %
Головная боль	40 %
Артериальная гипертензия	30 %
Головокружение	30 %
Поражение легких	25 %
Поражение сердца	10 %
Узловатая эритема	8 %

Симптоматика заболевания развивается преимущественно вследствие стеноза аорты и ее ветвей. Поражаются прежде всего дуга аорты и ее абдоминальный отдел. Сосуды верхних конечностей и дуги аорты (подключичные, сонные, позвоночные) вовлекаются чаще, чем подвздошные артерии. Повреждение легочных артерий выявляется более чем у 70 % больных, однако менее чем у 25 % из них наблюдаются признаки легочной гипертензии. Частота поражения сердца с развитием стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, внезапной смерти и недостаточности аортального клапана достигает 15 %.

37. Существуют ли лабораторные показатели, специфичные для диагностики АТ?

Нет. Результаты лабораторных исследований неспецифичны и отражают течение активного воспалительного процесса: могут выявляться анемия, сопутству-

9 Зак. 3514

ющая хроническому заболеванию, тромбоцитоз, повышение СОЭ и С-реактивный белок. Величина СОЭ не всегда соответствует степени тяжести воспалительного процесса, и почти у $^1/_3$ пациентов с активным течением болезни — она в пределах нормы.

38. Как поставить диагноз АТ?

Для подтверждения поражения артерий при АТ старым и испытанным методом остается **ангиография**. Необходимо провести исследование всей аорты. Изменения при АТ, как правило, проявляются в сужении длинных участков или окклюзии артерий в области аорты и устьев ее висцеральных ветвей. Изредка развиваются аневризмы (глава 30).

Все более широко используются неинвазивные методы исследования, например МРИ. Применение последнего исключает лучевую нагрузку на пациента. С его помощью можно увидеть как утолщение сосудистой стенки, воспалительные изменения, так и пристеночные тромбы, а также выявить повреждения легочных артерий. Однако поражение проксимального отдела дуги аорты и ее дистальных ветвей лучше всего выявляется при рентгеноконтрастном ангиографическом исследовании; МРИ недостаточно отображает их состояние.

39. Насколько схожи гистологические картины при АТ и ГКА?

Гистологически АТ проявляется очаговым панартериитом, весьма похожим на ГКА. Как и при ГКА, обычно наблюдается очаговый или сегментарный характер поражения сосудистой стенки. Различить эти два заболевания можно по локализации клеточного инфильтрата, который при АТ представлен преимущественно в адвентиции и наружных слоях медии, в то время как при ГКА воспаление охватывает внутренние слои медии, включая *vasa vasorum*. Если результаты ангиографии и клинические симптомы типичны, то в проведении биопсии сосуда для установления диагноза АТ нет необходимости.

40. Является ли АТ генетически детерминированным заболеванием?

Этиология и патогенез АТ неизвестны. Исследования, направленные на установление зависимости развития заболевания от HLA I и II класса, дали противоречивые результаты. В отличие от ГКА, при АТ нет связи с HLA-DR4.

41. Как лечить АТ?

Начинают терапию активно текущего АТ с больших доз кортикостероидов (преднизолон, по 20 мг 3 раза в день), поскольку альтернирующий прием (через день) неэффективен, и применяют их вплоть до исчезновения клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей (СОЭ). К сожалению, величина СОЭ не всегда точно отражает степень активности воспалительного процесса, выявляемой при биопсии сосуда. После купирования признаков воспаления дозу кортикостероидов постепенно снижают.

Периодически возникают обострения заболевания, и более 40 % больных нуждаются в лечении цитостатиками. Препаратом выбора является метотрексат, так как он имеет мало побочных эффектов и его использование вызывает ремиссию у 80 % пациентов. (Впрочем у 20 % больных добиться ремиссии не удается.)

В качестве вспомогательных назначают антигипертензивные препараты (не следует применять сосудорасширяющие средства, если нет недостаточности кровообращения), антикоагулянты для профилактики тромбозов и препараты кальция для

профилактики остеопороза. Необходимо также проводить лечение гиперлипидемии. Если лечение не приводит к улучшению кровообращения через суженные участки артерий, то показано хирургическое вмешательство с созданием искусственного обходного пути кровотока. У некоторых пациентов в периоде ремиссии для расширения просвета сосудов использовалась чрескожная чреспросветная ангиопластика.

42. Каков прогноз у больных, страдающих АТ?

Инфаркт миокарда, инсульт, разрыв или расслоение аневризмы сосуда могут привести к внезапной смерти пациента. Возможно развитие недостаточности кровообращения и почечной недостаточности. Однако длительная продолжительность жизни наблюдается более чем в 80–90 % случаев.

Избранная литература

Achkar A. A., Lie J. T., Hunder G. G. et al. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? Ann. Intern. Med., 120: 987–992, 1994.

Arend W. P., Michel B. A., Bloch D. A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. Arthritis Rheum., 33: 1122–1128, 1990.

Arend W. P., Michael B. A., Bloch D. A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum., 33: 1129–1136, 1990.

Hoffman G. S., Leavitt R. Y., Kerr G. S. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. Arthritis Rheum., 37: 578–582, 1994.

Kerr G. S., Hallahan C. W., Giordano J. et al. Takayasu's arteritis. Ann. Intern. Med., 120: 919–929, 1994.

Nesher G., Sonnenblick M., Friendlander Y. Analysis of steroid related complications and mortality in temporal arteritis: A 15 year survey of 43 patients. J. Rheumatol., 21: 1283–1286, 1994.

Ninet J. P., Bachet P., Dumontet C. M. et al. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Am. J. Med., 88: 13–20, 1990.

Nordborg E., Nordborg C., Malmvall B. E. et al. Giant cell arteritis. Rheumatic. Dis. Clin. North Am., 21: 1013–1026, 1995.

ГЛАВА 32. ВАСКУЛИТЫ СОСУДОВ СРЕДНЕГО КАЛИБРА: УЗЕЛКОВЫЙ ПЕРИАРТЕРИИТ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ АНГИИТ, ИЛИ ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ АНГИИТ ЧЕРДЖА–СТРАУССА, ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ТРОМБАНГИИТ

Ramon A. Arroyo, M.D.

1. Что такое васкулит сосудов среднего калибра?

Это заболевание, в основе которого лежит воспаление указанных сосудов. Причем в патологический процесс могут вовлекаться как артерии, так и вены.

2. Поражаются ли сосуды иного калибра при данном заболевании?

Да, патологический процесс не ограничивается только сосудами среднего калибра. Нередко в крупных, а чаще в мелких сосудах обнаруживаются признаки повреждения.

3. Какие заболевания входят в группу васкулитов артерий среднего калибра?

В связи с тем, что при васкулитах наблюдается сходство клинических и гистологических проявлений, а также поражаются сосуды разных калибров, снабжающие органы, единой классификации не существует. К заболеваниям, объединяемым понятием "васкулит сосудов среднего калибра", условно относят:

узелковый периартериит;
синдром Черджа–Страусса;
гранулематоз Вегенера (глава 33).

4. Дайте определение узелкового периартериита (УП).

УП — это полиорганное поражение, характеризующееся воспалением мелких и средних артерий. Наиболее часто при УП повреждаются сосуды кожи, почек, периферических нервов, мышц и желудочно-кишечного тракта. Вовлечение в процесс других органов наблюдается редко.

5. Какова распространенность УП?

Это довольно редкое заболевание (5–10 случаев на 1 000 000 человек в год). Мужчины болеют в 2 раза чаще женщин. УП встречается во всех расовых группах, средний возраст пациентов составляет 45–65 лет.

6. Существуют ли лабораторные признаки, патогномоничные для УП?

Нет, большинство показателей неспецифичны и отражают наличие системного воспалительного процесса, лежащего в основе данной патологии. Как правило, наблюдаются повышение СОЭ, нормохромная нормоцитарная анемия, тромбоцитоз и снижение содержания альбумина. При активном течении заболевания снижается концентрация комплемента (примерно в 25 % случаев). В некоторых группах пациентов выявляется поверхностный антиген вируса гепатита В (10–50 %).

7. Перечислите клинические проявления данного заболевания.

Для УП характерен полиморфизм клинических проявлений. Как правило, наряду с признаками полиорганного поражения первыми обнаруживаются общие симптомы — повышение температуры тела, недомогание, снижение массы тела. УП может

протекать с поражением только одного органа без признаков системной патологии. Таковой является кожная форма заболевания, которая наблюдается в 10 % случаев.

ОРГАН	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	ВСТРЕЧАЕМОСТЬ
Периферические нервы	Множественный мононеврит	50–70 %
Почки	Очаговый некротический гломерулонефрит	70 %
Кожа	Пальпируемая пурпура, инфаркты кожных сосудов, ливедо	50 %
Суставы	Артралгии	50 %
	Артриты	20 %
Мышцы	Миалгии	50 %
ЖКТ	Боли в животе, нарушение функции печени	30 %
Сердце	Застойная недостаточность кровообращения, инфаркт миокарда	Редко
ЦНС	Судороги, инсульты	Редко
Легкие	Интерстициальный пневмонит	Редко
Височные артерии	Симптом "перемежающейся хромоты" жевательных мышц	Редко
Яички	Боли	Редко
Глаза	Кровоизлияния в сетчатку	Редко

8. Как поставить диагноз УП?

Это обычно сложно. Необходимо подозревать УП у любого пациента с общими симптомами и полисистемным поражением. Ключевыми **клиническими признаками** являются повреждение кожи (пальпируемая пурпура, сетчатое ливедо, некротические изменения, инфаркты кончиков пальцев), периферическая невропатия (преимущественно множественный мононеврит) и изменения мочевого осадка. Предполагаемый диагноз УП подтверждается **биопсией** пораженных тканей. Если сделать ее по тем или иным причинам невозможно, следует провести висцеральную **ангиографию**.

9. Биопсия каких тканей предпочтительна для диагностики УП?

Самая высокая вероятность обнаружения артериита — при исследовании органов, вовлеченных в патологический процесс. Наиболее доступны кожа, бедренный нерв, скелетная мышца, печень, прямая кишка и яички.

10. Имеет ли биопсия почки диагностическую ценность при УП?

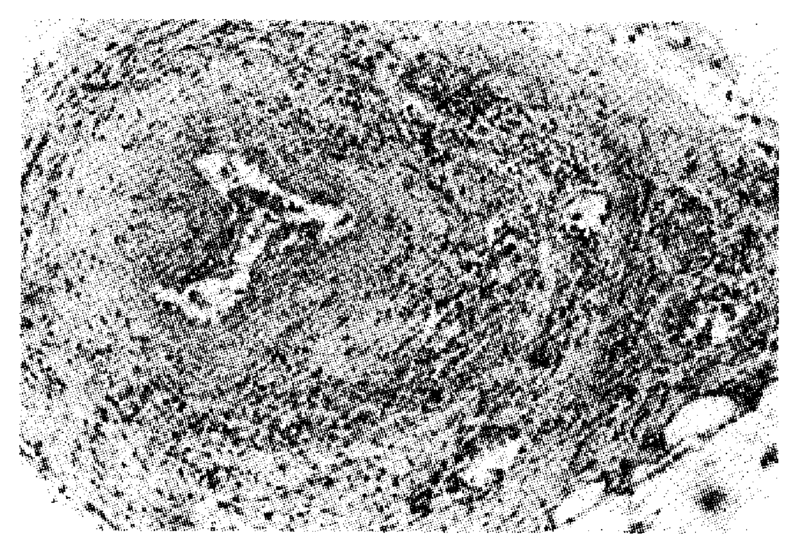
Нет. У больного с выявленными изменениями мочевого осадка или протеинурией при биопсии почки, как правило, обнаруживается очаговый некротический гломерулонефрит. Данное состояние встречается почти при всех типах васкулитов, поэтому практически невозможно провести дифференциальный диагноз между васкулитами сосудов среднего калибра. Однако биопсия почки показана, если другие органы и ткани не поражены болезнью или недоступны для взятия биопсийного материала.

11. Опишите гистологические признаки УП.

Классический УП проявляется очаговым сегментарным некротическим васкулитом артерий среднего и мелкого калибра (см. рисунок), редко — артериол и еще реже — венул. Поражение крупных сосудов, например аорты, не описано.

Повреждаются все ткани и органы человеческого тела, в меньшей степени затрагиваются сосуды легких и селезенки. Воспалительный процесс характеризуется развитием фибриноидного некроза и полиморфной клеточной инфильтрации сосудистой стенки, с преобладанием нейтрофилов. Кроме того, в инфильтрате наблюдаются лимфоциты и эозинофилы, количество которых различно. Патологически изменяется строение сосудистой стенки, разрушаются эластические мембраны. На стороне

поражения образуются тромбы или аневризматические расширения. Исходом воспаления в конкретном участке сосуда является разрастание фиброзной ткани и эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, приводит к его окклюзии. Однако следует помнить, что повреждения носят очаговый и секторальный характер, затрагивая только часть окружности сосудистой стенки.



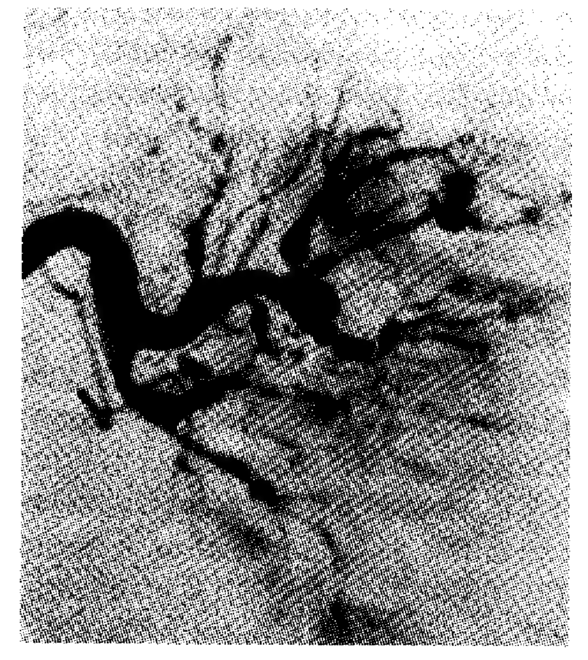
Поражение артерии среднего калибра при УП

12. В каких случаях для диагностики УП проводят ангиографию?

Если невозможно выполнить биопсию тканей, со стороны которых имеются клинические признаки заболевания (например, если у пациента наблюдаются общие симптомы и ишемические изменения кончиков пальцев). Ангиографическое исследование при УП обычно нацелено на органы брюшной полости: сосуды почек, печени, селезенки, желудка и тонкого кишечника. Значительно реже возникает необходимость в ангиографии сосудов кистей и стоп.

13. Опишите ангиографические признаки УП.

При ангиографии выявляются небольшие аневризматические расширения сосудов (микроаневризмы), окклюзии и стенозы мелких и средних сосудов брюшной полости (см. рисунок).



Ангиограмма сосудов почки больного, страдающего УП. Множественные аневризматические расширения сосудов

14. Каковы причины возникновения УП?

Этиология УП неизвестна. Большинство авторов считают, что в его основе лежат иммунокомплексные механизмы. Однако отложения иммунных комплексов или компонентов комплемента в пораженных сосудах находят редко. По другой теории, происходит непосредственное повреждение эндотелия с последующим высвобождением цитокинов и медиаторов воспалительной реакции, но пока не найден пусковой фактор или антиген. С УП или васкулитом, похожим на УП, могут сочетаться:

- вирусные инфекции (в том числе вызванные вирусами гепатита В, ЦМВ, HTLV-1, ВИЧ, парвовирусами);
- аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит, дерматомиозит, синдром Когана);
- медикаментозное воздействие (аллопуринол, сульфопрепараты);
- волосато-клеточный лейкоз.

15. Как лечить УП?

Принятие решения о начале терапии УП (при отсутствии у больного сопутствующего гепатита В) зависит от его продолжительности, скорости прогрессирования и степени поражения органов. Лечение должно включать применение высоких доз кортикостероидов. При тяжелом течении заболевания часто используется пульс-терапия метилпреднизолоном (15 мг/кг массы тела), который вводится внутривенно через каждые 1–2 ч первые 1–3 дня. Далее кортикостероиды назначают в дозе 1–2 мг/кг/сут, разделенной на несколько приемов (обычно 3 раза в день). В большинстве случаев при системном поражении наряду с кортикостероидами применяют цитостатики, например циклофосфамид (перорально 2 мг/кг ежедневно или внутривенно 500–1000 мг/м^2 ежемесячно).

16. Чем отличается лечение больных при сочетании УП с гепатитом В?

Применение в этом случае стандартных схем терапии кортикостероидами и циклофосфамидом увеличивает опасность персистенции вируса гепатита В, что приведет к нарастанию повреждения ткани печени и продолжению антигенемии. Поэтому у пациентов, у которых выявляется HBeAg, используют преднизолон (30 мг/сут) для купирования системных проявлений, плазмаферез с целью удаления из крови циркулирующих иммунных комплексов и противовирусные препараты (видарабин или интерферон α-2β) для элиминации вируса. При успешном лечении произойдет сероконверсия HBeAg на анти-HBe-антитела.

17. Каков прогноз для больных УП?

Он зависит от того, поражены ли и в какой степени внутренние органы и ЦНС. Большая часть летальных исходов, регистрируемых в первый год заболевания, наступает, как правило, вследствие некупирующегося васкулита из-за запаздывания в диагностике или осложнений терапии. Смертельные случаи, отмеченные после первого года болезни, обусловлены развитием осложнений терапии, инфекционных заболеваний или сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт). Пятилетняя выживаемость на фоне активного лечения составляет 65–75 %.

18. Что такое микроскопический полиартериит (МП)? Чем он отличается от классического УП?

МП — это системный некротический васкулит, который поражает мелкие сосуды (капилляры, артериолы, венулы), что сопровождается морфологическими и клини-

ческими проявлениями, а также очаговым сегментарным некротическим гломерулонефритом. От классического УП он отличается главным образом тем, что не вызывает образования микроаневризм абдоминальных или почечных сосудов. В противоположность гранулематозу Вегенера при МП не происходит формирования гранулем или развития гранулематозного васкулита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	УП	МП
Поражение почек		
Васкулит почечных сосудов с развитием инфарктов и микроаневризм	Да	Нет
Быстропрогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями	Нет	Да
Поражение легких		
Легочные кровотечения	Нет	Да
Лабораторные показатели		
Маркеры HBV-инфекции	Да (50 %)	Нет
П-АНЦА[1]	< 20 %	50–80 %
Обнаружение микроаневризм на ангиограммах органов брюшной полости	Да	Нет
Гистологические измерения	Некротический васкулит	Некротический васкулит (без гранулем)
Рецидивы заболевания	Редко	Часто

[1] П-АНЦА — перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

По: Lliotte F., Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg–Strauss syndrome: Clinical aspects and treatment. Rheum. Dis. Clin. North Am., 21: 911–948, 1995.

19. Дайте определение синдрому Черджа–Строусса (СЧС).

СЧС, известный также как аллергический ангиит и гранулематоз Черджа–Строусса, представляет собой гранулематозное воспаление мелких и средних сосудов, главным образом, кожи, периферических нервов и легких. Заболевание характеризуется высокой эозинофилией периферической крови. Как правило, оно развивается у лиц, имеющих в анамнезе проявления аллергии, такие как вазомоторный ринит и бронхиальная астма. На сегодняшний день остается спорным вопрос о том, к каким васкулитам относить СЧС – к васкулитам мелких сосудов, средних или к АНЦА-ассоциированным.

20. Опишите три фазы клинического течения СЧС.

Проявляться они могут последовательно (как описано далее) или одновременно.

1. **Продромальная фаза** длится иногда годами. Обнаруживаются симптомы аллергического ринита, полипоза, бронхиальной астмы.

2. **Эозинофилия периферической крови и тканей.** Клиническая картина, сходная с синдромом Леффлера (преходящие легочные инфильтраты и эозинофилия), хроническая эозинофильная пневмония или эозинофильный гастроэнтерит с периодическим обострением часто наблюдаются в течение нескольких лет, до развития третьей фазы болезни.

3. **Системный васкулит, угрожающий жизни больного.**

21. Какие лабораторные показатели имеют диагностическую ценность при СЧС?

К специфичным лабораторным признакам относится эозинофилия. Могут обнаруживаться анемия, повышение СОЭ и IgE. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) определяются у 67 % больных. Основной их мишенью является

миелопероксидаза, поэтому в клетке они располагаются вокруг ядра (перинуклеарно) (П-АНЦА).

22. Перечислите основные клинические проявления синдрома Черджа–Страусса.

ОРГАН	КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
Придаточные пазухи носа	Приступообразные или постоянные боли или болезненность при пальпации, ринит, полипоз, затенение на рентгенограммах
Легкие	Астма; пятнистые летучие инфильтраты, узелковые инфильтраты без распада и диффузное интерстициальное поражение легких, выявляемые на рентгенограммах
Кожа	Подкожные узелки, петехии, пурпура, инфаркты кожи
Сердце	Застойная сердечная недостаточность
Суставы	Артралгии и артриты (редко)
ЖКТ	Боли в животе, мелена, увеличение паренхиматозных органов
Прочие	Почечная недостаточность, изъязвления роговицы, эпилептиформные судороги и т. д.

23. Как поставить диагноз СЧС?

На основании клинических и морфологических признаков. СЧС следует предполагать в том случае, если у пациента, имеющего в анамнезе симптомы аллергии или бронхиальной астмы, выявляется эозинофилия в сочетании с системным заболеванием, при котором наблюдаются инфильтраты в легких или полиорганное поражение. Диагноз подтверждается результатами биопсии поврежденных тканей.

24. Опишите гистопатологические признаки СЧС.

Характерными морфологическими изменениями при СЧС являются **мелкие некротические гранулемы** и **некротический васкулит мелких артерий и вен**. Гранулемы, как правило, располагаются экстраваскулярно вблизи артерий и вен малого калибра. Они состоят из центрального эозинофильного ядра и радиально окружающих его макрофагов и гигантских клеток. Из клеток воспаления преобладают эозинофилы, меньше нейтрофилов, количество лимфоцитов незначительное.

25. Проведите дифференциальную диагностику СЧС и гранулематоза Вегенера.

	СЧС	ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА
ЛОР-органы	Ринит, полипоз	Некротические повреждения
Аллергия, бронхиальная астма	Часто	Не чаще, чем у основной популяции
Поражение почек	Редко	Часто
Эозинофилия	> 10 % лейкоцитов крови	Минимальная
Морфология	Эозинофильная некротическая гранулема	Некротическая эпителиоидная гранулема
Прогноз (основная причина смерти)	Нарушения со стороны сердца	Нарушения со стороны легких и почек
АНЦА	П-АНЦА 67 %	Ц-АНЦА 90 %

26. Как лечить СЧС? Каков прогноз данного заболевания?

Препаратами выбора являются глюкокортикостероиды. Как правило, применение высоких доз преднизолона (60 мг/сут) приводит к улучшению состояния. В тяжелых случаях, если развивается поражение внутренних органов, с проявлениями, угрожающими жизни пациента, целесообразно ввести в схему лечения цитостатики.

Пятилетняя выживаемость больных СЧС составляет 75 %. Основная причина смерти — поражение сердца (50 %): инфаркт миокарда и застойная сердечная недостаточность.

27. Относится ли облитерирующий тромбангиит (ТАО) к истинным васкулитам?
ТАО —это воспалительное облитерирующее неатероматозное заболевание сосудов, при котором поражаются преимущественно мелкие и средние артерии, вены и нервы. В острой фазе болезни происходит образование островоспалительного тромба в просвете сосуда, и хотя в сосудистой стенке также выявляются воспалительные изменения, они менее выражены, чем при остальных типах васкулитов. Однако из-за сопутствующей умеренной воспалительной реакции стенки сосуда ТАО, с морфологической точки зрения, отнесен к васкулитам.

28. Какова этиология ТАО?
Она не ясна. Правда, существует определенная связь данного заболевания с потреблением табака. Из других возможных механизмов развития патологии следует назвать генетическую предрасположенность, а также гипотетическое аутоиммунное поражение сосудов.

29. Кто страдает ТАО?
Как правило, это молодые курящие люди в возрасте от 18 до 50 лет, редко старше (средний возраст — около 35 лет). В большинстве сообщений заболевание описывается у злостных курильщиков, но есть данные о развитии его у людей, выкуривающих 3–6 сигарет в день в течение нескольких лет, а также у людей, курящих трубку или жующих табак.

ТАО распространен преимущественно среди мужчин, однако в последнее время все чаще наблюдается повышение заболеваемости ТАО у женщин. Это можно объяснить улучшением распознавания данного заболевания и увеличением числа курящих женщин.

30. Перечислите клинические признаки ТАО.
Как правило, первыми симптомами ТАО являются ишемия нижних конечностей или перемежающаяся хромота, иногда наблюдается аналогичное поражение сосудов рук, которое начинается с дистальных отделов конечности, постепенно распространяясь проксимальнее. Часто патологический процесс охватывает две конечности и более. Поверхностный тромбофлебит развивается у $\frac{1}{3}$–$\frac{1}{2}$ больных, а феномен Рейно — примерно у 10 %.

31. Какие проявления заболевания заставляют пациента обратиться к врачу?

1. Основные симптомы — перемежающаяся хромота, боли в покое и появление язв на кончиках пальцев. Вследствие того, что повреждение начинается с дистальных отделов конечностей, расстройства чувствительности, непереносимость холода, покраснение или цианоз заставляют больного обратиться к врачу в $\frac{1}{3}$ случаев.

2. Для ТАО характерна периодически возникающая в подъеме стопы боль, и до тех пор, пока не будет установлен диагноз, пациенты обычно пытаются подобрать себе удобную обувь, обращаются к ортопедам или специалистам по болезням стоп.

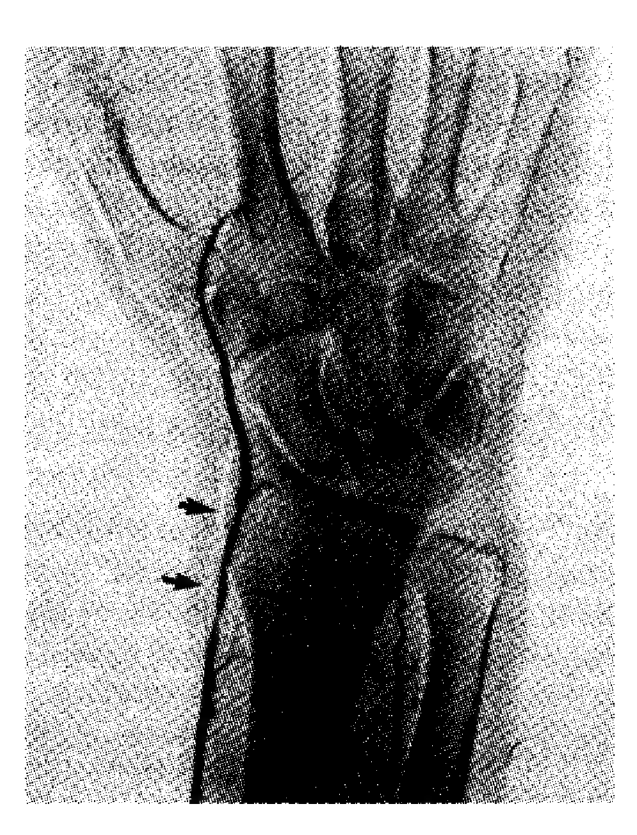
3. На появление гангрены и изъязвлений, а также болей в покое жалуются около $\frac{1}{3}$ пациентов. Поражаются преимущественно кончики пальцев кистей и стоп иногда спонтанно, но чаще вследствие какой-либо травмы, например при подстригании ногтей или из-за ношения тесной обуви.

32. Как диагностировать ТАО?

Прежде всего необходимо исключить заболевания, сходные с ТАО по клиническим проявлениям, и в первую очередь,— атеросклеротическое поражение сосудов и тромбоэмболию. Всем больным с подозрением на ТАО проводят эхокардиографию для обнаружения тромбов в полостях сердца и артериографию, чтобы убедиться в отсутствии атеросклеротического поражения. Подтвердить предполагаемый диагноз можно также с помощью ангиографии, хотя выявляемые при этом изменения не считаются патогномоничными для данного заболевания.

33. Опишите ангиографические признаки ТАО.

Хотя ни одно изменение на ангиограмме нельзя считать специфичным для ТАО, результаты исследования в сочетании с клинической картиной заболевания позволяют установить диагноз. На артериограммах выявляется поражение мелких и средних кровеносных сосудов, чаще всего артерий пальцев кистей и стоп, а также ладонных, подошвенных, большеберцовых, малоберцовых, лучевых и локтевых артерий (см. рисунок). Наблюдаются двусторонние участки сужений просвета сосудов или полной их окклюзии. При этом проксимальные сосуды и участки сосудистого русла между стенозированными не повреждены. Вокруг участков окклюзии развивается сеть коллатералей, напоминающая крону дерева, паутину или спираль. Необходимо помнить, что пораженные артерии могут иметь неизмененные участки, но наиболее важным является отсутствие патологических изменений в проксимальных сосудах, признаков атеросклероза или эмболии.



Ангиограмма кисти больного ТАО. Обращает на себя внимание неравномерность просвета лучевой артерии (*стрелки*), а также отсутствие ладонной дуги и артерий пальцев кисти

34. Какова роль биопсии в установлении диагноза ТАО?

В остром периоде заболевания биопсия проводится крайне редко, поскольку имеет место ишемия дистальных отделов конечностей и на участке забора биопсийного материала дополнительно образуется язва. Поэтому образцы для изучения были полу-

чены из ампутированных конечностей. При острой форме определяется панваскулит с выраженной клеточной инфильтрацией тромба. В подостром периоде клеточность уменьшается и начинаются процессы реканализации тромба, может наблюдаться также периваскулярный фиброз. На поздних стадиях обычно выявляется организованный и реканализированный тромб и периваскулярный фиброз. В отличие от других васкулитов сосудов среднего калибра, в материале, полученном от больных ТАО, часто обнаруживается венулит.

35. С какими заболеваниями проводят дифференциальную диагностику ТАО?

Системная красная волчанка
Ревматоидный артрит
Склеродермия
Узелковый периартериит
Синдром антифосфолипидных антител
Гигантоклеточный артериит (болезнь Такаясу)
Васкулиты мелких артерий
Различные болезни крови
Профессиональные вредности
Синдром молоткообразного мизинца
Тромбоз аневризмы

36. Как лечить ТАО?

1. *Полный отказ* от курения или иного использования табака. (Многие больные продолжают курить, несмотря на угрозу ампутации.)
2. Лечение очаговых ишемических язв:
   — уход за стопами (смазывание кожи кремом на основе ланолина, прокладывание пальцев овечьей шерстью, оберегание ног от травм);
   — применение блокаторов кальциевых каналов и/или пентоксифиллина;
   — использование илопроста (сейчас в США этот препарат не применяется);
   — проведение симпатэктомии.
3. Лечение целлюлита антибиотиками.
4. Лечение поверхностных тромбофлебитов с помощью НПВС.
5. Ампутация конечности, если терапевтические мероприятия не улучшили состояния больного.

37. Применяется ли хирургическая реканализация в лечении больных ТАО?

Обычно нет. При ТАО поражаются дистальные сосуды, поэтому практически невозможно провести шунтирование их стенозированных участков. У нескольких больных, которым было выполнено шунтирование, отдаленные результаты оказались плохими.

Избранная литература

Calabrese L. H. Vasculitis of the central nervous system. Rheum. Dis. Clin. North Am., 21: 1059–1076, 1999.

Conn D. L. Polyarteritis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 16: 341–362, 1990.

Fauci A. S., Haynes B. F., Katz P. The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic. and therapeutic considerations. Ann. Intern. Med., 89: 660–676, 1978.

Gross W. L. New developments in the treatment of systemic vasculitis. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 11–19, 1994.

Joyce J. W. Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). Rheum. Dis. Clin. North Am., 16: 463–470, 1990.

Llotte F., Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg–Strauss syndrome: Clinical aspects and treatment. Rheum. Dis. Clin. North Am., 21: 911–948, 1995.

Lightfoot R. W., Michel B. A., Block D. A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis. Rheum., 33: 1088–1093, 1990.

Masi A. T., Hunder G. G., Lie J. T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg–Strauss syndrome (allergic granulomatosis angiitis). Arthritis. Rheum., 33: 1094–1110, 1990.

Olin J. W. Thromboangiitis obliterans. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 44–50, 1994.

ГЛАВА 33. ГРАНУЛЕМАТОЗ ВЕГЕНЕРА И ПРОЧИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИ КОТОРЫХ ВЫЯВЛЯЮТСЯ АНТИНЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА

Mark Malyak, M.D.

1. Дайте определение гранулематоза Вегенера (ГВ).

Гранулематоз Вегенера — это клинико-морфологический синдром неизвестной этиологии, для которого характерны:

- экстраваскулярное воспаление тканей с образованием гранулем, гранулематозный васкулит преимущественно мелких сосудов и деструкция тканей **верхних и нижних дыхательных путей**;
- **гломерулонефрит**, как правило олигоиммунный (вопрос 7), очаговый, сегментарный и некротический;
- поражение **различных органов и систем** вследствие развития гранулематозного васкулита с повреждением, главным образом, мелких сосудов, формированием экстраваскулярных гранулем и некрозов;
- обычно наличие у пациента цитоплазматических антинейтрофильных цитоплазматических антител (вопрос 10).

Хотя ГВ, по определению, это синдром васкулита, чаще всего воспалительные изменения, включая гранулемы, происходят в паренхиме органов вне стенок сосудов. Более того, экстраваскулярная гранулематозная инфильтрация может преобладать в клинической картине заболевания.

2. Приведите определение ГВ, разработанное Американским институтом ревматологии.

Были предложены 4 критерия диагностики ГВ, чувствительность которых составляет 88 %, а специфичность — 92 %. Если имеют место 2 и более из них, то у пациента можно предположить ГВ (поставить диагноз?).

- Воспалительные изменения слизистой оболочки ротовой полости и/или носа. Наблюдаются изъязвления слизистой оболочки ротоглотки и/или гнойные или кровянистые выделения из носа.

- Узлы, стойкие инфильтраты или полости, выявляемые на рентгенограмме легких.
- Изменения мочевого осадка: микрогематурия или эритроцитарные цилиндры.
- Типичное гранулематозное воспаление стенки артерии или образование гранулем в периваскулярных/экстраваскулярных областях.

3. Перечислите клинические признаки поражения верхних дыхательных путей у больных, страдающих ГВ.

Хроническое воспаление слизистой оболочки верхних дыхательных путей характеризуется образованием гранулем, васкулитом и некрозом тканей, что ведет к появлению клинических симптомов со стороны следующих органов.

Придаточные пазухи носа — хронический синусит является частым признаком заболевания, его проявления наблюдаются у 50 % пациентов, а в целом синуситом страдает около 80 % больных ГВ.

Слизистая оболочка полости носа — хронически текущее воспаление наблюдается почти у 70 % больных, при этом появляются гнойные выделения из носа, носовые кровотечения, язвенные изменения слизистой оболочки. Реже развиваются перфорация носовой перегородки и разрушение поддерживающего хряща носа (седловидная деформация носа).

Слизистая оболочка полости рта — хронически текущее воспаление приводит к изъязвлениям, которые могут быть болезненными или безболезненными.

Слизистая оболочка глотки — хронически текущее воспаление может привести к закупорке слуховой трубы, что, в свою очередь, приводит к развитию либо острого гнойного среднего отита, либо хронического серозного среднего отита.

Слизистая оболочка гортани и трахеи — хронически текущее воспаление может вызывать стенозы гортани и трахеи, что в тяжелых случаях сопровождается стридорозным дыханием и развитием дыхательной недостаточности.

4. Опишите морфологические признаки поражения респираторных отделов легких при ГВ.

Морфологические признаки поражения респираторных отделов легких при ГВ

Экстраваскулярные воспалительные изменения
Хроническое течение: гранулематозное воспаление
Острое течение: очаги воспаления инфильтрируются нейтрофилами (гнойное воспаление)
Васкулит
Хроническое течение: гранулематозное воспаление
Острое течение: нейтрофильная инфильтрация (гнойное воспаление) и развитие фибриноидного некроза
Фиброз

Повреждение легких при ГВ характеризуется различной степенью тяжести хронических (гранулематозных) и острых (с присоединением нейтрофильной инфильтрации) воспалительных процессов; при этом разрушаются альвеолярные перегородки и мелкие кровеносные сосуды. Реже поражаются бронхиальное дерево и крупные кровеносные сосуды.

Хронические воспалительные процессы приводят к образованию гранулем — наиболее типичному проявлению данного заболевания. Они располагаются экстраваскулярно в интерстициальной ткани альвеолярных перегородок, а иногда — в стенках сосудов и бронхов. При **остром течении воспаления** в стенках сосудов, ин-

терстициальной ткани и альвеолярных пространствах наблюдаются скопления нейтрофилов и других клеток воспаления.

При разрешении процессов острого или хронического воспаления происходит либо рассасывание очага воспалительной реакции (без рубцовых изменений), либо его организация (с отложением коллагеновых волокон и образованием рубца). Острое воспаление может переходить в хроническое с образованием гранулем. У большинства пациентов, страдающих ГВ, при гистологическом исследовании выявляются признаки как хронического, так и острого воспаления чаще всего с преобладанием какого-то одного из них. Если очаг воспаления в легочной ткани локализуется на периферии вблизи висцеральной плевры, то у пациента может развиться хронический фибринозный плеврит.

5. Перечислите клинические признаки поражения респираторных отделов легких при ГВ.

Клинические признаки поражения респираторных отделов легких при ГВ

КЛИНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ	ИЗМЕНЕНИЯ НА РЕНТГЕНОГРАММЕ
Бессимптомное течение (часто)	Преобладают процессы хронического воспаления	Стойкие очаговые инфильтраты и/или узлы
Эпизодический/постоянный кашель; других симптомов поражения легких нет (часто)	Преобладают процессы хронического воспаления	Стойкие очаговые инфильтраты и/или узлы
Синдром альвеолярного кровотечения (редко)	Капиллярит сосудов альвеолярных перегородок (очаги острого воспаления)	Летучие очаговые альвеолярные инфильтраты (кровоизлияния в полости альвеол)
Острый/подострый пневмонит с развитием острой дыхательной недостаточности (редко)	Преобладают процессы острого воспаления	Преходящие очаговые или диффузные интерстициальные/альвеолярные инфильтраты
Хроническая дыхательная недостаточность (редко)	Процессы хронического воспаления и/или фиброз	Стойкие диффузные инфильтраты
Плеврит (редко)	Хронический фибринозный плеврит, возможно в сочетании с плевральным выпотом	

Симптомы поражения легких у больных, страдающих ГВ, наблюдаются очень часто (в 50 % случаев). В целом же данная патология встречается у 85 % больных и примерно у $\frac{1}{3}$ из них протекает бессимптомно (обнаруживаются лишь изменения на рентгенограмме). Клинические проявления могут быть различными: приступообразный или постоянный сухой кашель без каких-либо других признаков заболевания, незначительное или выраженное кровохарканье, а также острая или хроническая легочная недостаточность.

Хронические воспалительные процессы с образованием гранулем в альвеолярных перегородках и мелких кровеносных сосудах приводят к формированию узелков и/или стойких инфильтратов, выявляемых с помощью рентгенографии грудной клетки (см. рисунок). При обширном поражении может развиться острая или хроническая дыхательная недостаточность. Последняя может возникнуть и на фоне диффузного фиброза легочной ткани, появляющегося как результат рубцевания бывших очагов острого или хронического воспаления.

Острые воспалительные процессы с развитием некротического васкулита мелких кровеносных сосудов и нейтрофильной инфильтрацией экстраваскулярных областей (альвеолярных перегородок и альвеолярных пространств) ведут к возникновению острого диффузного пневмонита и, как следствие, острой дыхательной недостаточности. Кроме того, может наблюдаться капиллярит альвеолярных перегородок, проявляющийся синдромом альвеолярных кровотечений с кровохарканьем и острой дыхательной недостаточностью различной степени.



На обзорной рентгенограмме грудной клетки больного, страдающего ГВ, наблюдается узловое поражение легочной ткани. (Из: The Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

6. Какие повреждения могут возникать при ГВ наряду с основным видом поражения верхних и нижних дыхательных путей?

У больных, страдающих ГВ с поражением верхних дыхательных путей, часто развиваются бактериальные синуситы, вызванные *Staphylococcus aureus*, причиной которых, как правило, является закупорка отверстий придаточных пазух носа вследствие воспалительных процессов в слизистой оболочке. Аналогично, закупорка просвета бронха воспалительным узелком или в результате разрушения его стенки способна привести к возникновению гнойной бактериальной пневмонии дистальнее обструкции.

Инфицирование может быть осложнением иммуносупрессивной терапии. Поскольку в лечении применяются, главным образом, глюкокортикоиды и циклофосфамид, которые подавляют и гуморальный, и клеточный иммунный ответ; у больных повышается вероятность развития легочной инфекции, вызываемой оппортунистическими возбудителями (*Pneumocystis carinii*, герпесвирусы, микобактерии, грибы и *Legionella*) и распространенными гноеобразующими бактериями (например, *Streptococcus pneumoniae*).

И, наконец, лекарственные препараты могут оказывать непосредственное токсическое действие на легкие. Циклофосфамид, даже в относительно низких дозах, применяемых для лечения ГВ, нередко вызывает развитие легочного фиброза.

7. Перечислите клинические и морфологические признаки поражения почек при ГВ.

Клинические проявления наблюдаются примерно у 15 % больных ГВ, в целом же ткань почек повреждается в 50 %. У большинства пациентов симптомы отсутствуют вовсе.

Типичным для ГВ является развитие олигоиммунного очагового сегментарного некротического **гломерулонефрита**. В тяжелых случаях выявляется диффузный гломерулонефрит или гломерулонефрит с полулуниями. С помощью иммунофлюоресцентного исследования, как правило, практически не удается обнаружить отложений иммуноглобулинов, иммунных комплексов или комплемента, поэтому данный гломерулонефрит получил название олигоиммунного. Реже возникает васкулит почечных сосудов. Это — некротический васкулит, который не всегда сопровождается образованием гранулем.

Как правило, гломерулонефрит протекает бессимптомно, однако выявляются изменения в анализе мочи (гематурия, пиурия, протеинурия и клеточные цилиндры), а также снижение функции почек различной степени (повышение концентрации креатинина в сыворотке крови). Тяжелые прогрессирующие формы поражения почек приводят к развитию острой или хронической почечной недостаточности.

8. Какие органы и системы, помимо верхних и нижних дыхательных путей и почек, вовлечены в патологический процесс при ГВ?

При ГВ в различной степени могут повреждаться любые органы и системы. Кроме того, часто имеют место общие симптомы (потеря аппетита, похудание, слабость, недомогание, лихорадка), что обусловлено, по всей видимости, действием цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, и фактора некроза опухоли α, которые вырабатываются клетками в очагах воспаления.

Глаза (примерно у 50 %). У 15 % больных выявляется проптоз (выбухание глазного яблока вперед и вниз), возникающий вследствие воспалительных и фиброзных изменений ретробульбарного пространства (сплошная опухоль ретроорбитального пространства). В результате сдавления зрительного нерва, а также нарушения содружественного движения глазных яблок из-за сдавления и воспалительной инфильтрации глазодвигательных мышц уменьшается острота зрения. Менее специфично для ГВ развитие склерита, эписклерита, увеита, конъюнктивита, неврита зрительного нерва и тромбоза артерии сетчатки.

Кожа (50%). В основном наблюдаются пальпируемая пурпура, язвы, подкожные узелки и пузырьковые высыпания. Морфологически обнаруживаются очаги экстраваскулярного гранулематозного воспаления, некрозы, а также некротический васкулит с образованием гранулематозной инфильтрации в стенке сосуда или без таковой. Детям с такими проявлениями ГВ может быть ошибочно поставлен диагноз пурпуры Шенлейна–Геноха.

Костно-мышечная система (67 %). Обычно имеют место боли в суставах и мышцах. Реже наблюдаются артриты, которые не приводят ни к деформации суставов, ни к разрушению суставного хряща.

Периферическая и центральная **нервная система** (15 % и 8 % соответственно). Чаще всего поражение периферической нервной системы протекает по типу множественного мононеврита. Нарушение ЦНС включает эпилептиформный синдром, энцефалит, инсульты и повреждение черепных нервов.

Приблизительно у 5 % больных развивается **перикардит**, впрочем, почти не влияющий на степень наполнения желудочков сердца кровью. Поражение эндокарда,

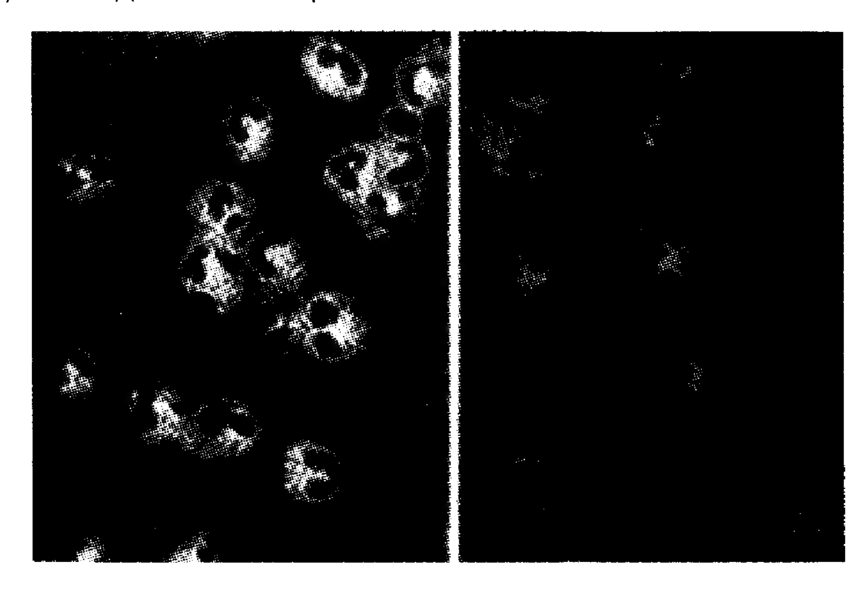
миокарда и коронарных сосудов не характерно. Другие органы и системы крайне редко вовлекаются в патологический процесс при ГВ.

9. Что известно об эпидемиологии ГВ?

Истинных данных о распространенности ГВ нет. Однако известно, что он встречается значительно реже, чем другие ревматические заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит. Хотя возраст больных ГВ может быть от 5 до 78 лет, в среднем к моменту распознавания патологии он составляет 41 год, а младше 18 лет — только 16 % пациентов. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Почти 97 % — представители европеоидной расы; и лишь 2 % — американцы африканского происхождения.

10. Дайте определение антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (АНЦА).

АНЦА — это антитела, реагирующие со специфическими белками цитоплазмы нейтрофилов. Они обнаруживаются у людей, страдающих определенными заболеваниями. Если в непрямом иммунофлюоресцентном тесте в качестве источника антигенов использовать нейтрофилы, фиксированные спиртом, то по типу свечения все АНЦА можно разделить на три группы: Ц-АНЦА, П-АНЦА и атипичные АНЦА (см. рисунок). **Цитоплазматические**, или Ц-АНЦА, создают диффузное свечение цитоплазмы нейтрофилов, **перинуклеарные**, или П-АНЦА, вызывают околоядерное свечение. Если же невозможно четко определить тип свечения, то речь идет об **атипичных** АНЦА. Обычно Ц-АНЦА реагируют с протеиназой-3, сериновой протеиназой, находящейся в первичных гранулах нейтрофилов. П-АНЦА вырабатываются к миелопероксидазе, реже мишенью является эластаза или другие белки, находящиеся в гранулах нейтрофилов. Для атипичных АНЦА белки-мишени неизвестны, но в некоторых случаях они те же, что и для П-АНЦА.



Типы свечения АНЦА: Ц-АНЦА (*слева*) и П-АНЦА (*справа*). Метод непрямой иммунофлюоресценции, в качестве антигена использованы фиксированные спиртом нейтрофилы

11. Какое клиническое значение имеет обнаружение АНЦА у больных, страдающих ГВ?

У больных ГВ практически всегда выявляются Ц-АНЦА, свидетельствующие о присутствии в сыворотке крови антител к протеиназе-3.Чувствительность и специфичность Ц-АНЦА для диагностики ГВ составляет 30–90 % и 98 %, соответ-

ственно. Столь значительные различия в чувствительности объясняется тем, что наличие антител и их титр зависят от тяжести и активности заболевания. Так, у пациентов, страдающих активным ГВ с клиническими проявлениями только со стороны верхних и нижних дыхательных путей, по сравнению с теми, кто имеет еще и признаки повреждения почек, обнаруживаются более низкие титры Ц-АНЦА и большее число ложноотрицательных результатов исследования. Помимо распространенности заболевания на наличие и титр Ц-АНЦА влияет активность процесса, проявляющаяся клинической симптоматикой. В целом титр Ц-АНЦА соответствует степени активности ГВ в 60 % случаев. Более того, некоторые исследования показали, что нарастание титра Ц-АНЦА у пациентов с неактивным течением ГВ — предвестник возникновения рецидива. И наконец, поскольку титр Ц-АНЦА повышается лишь при обострениях ГВ и не изменяется на фоне острых инфекционных заболеваний, то с помощью Ц-АНЦА можно отличать обострение ГВ от инфекционного процесса у пациентов в состоянии ремиссии. У некоторых больных ГВ также выявляются П-АНЦА.

12. При каких заболеваниях в сыворотке крови обнаруживаются Ц-АНЦА?

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ (%)	
	АНТИТЕЛ К ПРОТЕИНАЗЕ-3	АНТИТЕЛ К МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЕ
Гранулематоз Вегенера	85	10
Микроскопический полиангиит	15–45	45–80
Идиопатический гломерулонефрит с полулуниями	25	65
Синдром Черджа–Страусса	10	60
Узелковый периартериит	5	15

По: Kallenberg C. G. M. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. Kidney Int., 46: 1–15, 1994.

Хотя выявляемые у больного Ц-АНЦА и, соответственно, антитела к протеиназе-3 высокоспецифичны (98 %) для ГВ, они также наблюдаются при других заболеваниях, особенно при микроскопическом полиангиите и идиопатическом гломерулонефрите с полулуниями. Интересно, что повреждение клубочков почек при этих трех патологиях неотличимо друг от друга и характеризуется либо полным отсутствием отложений иммунных комплексов, либо очень малым их количеством (олигоиммунный гломерулонефрит). Таким образом, олигоиммунные заболевания, сопровождающиеся появлением Ц-АНЦА, составляют отдельную группу аутоиммунных нарушений, и их надо отличать от иммунокомплексных, например, СКВ и болезни антител к базальным мембранам (синдром Гудпасчера).

13. При каких заболеваниях в сыворотке крови выявляют П-АНЦА и атипичные АНЦА?

В то время как обнаружение Ц-АНЦА отражает наличие антител к протеиназе-3 и характерно для ограниченного числа заболеваний, П-АНЦА и атипичные АНЦА могут быть связаны с большим количеством различных антител и встречаться при многих заболеваниях. Перинуклеарное или атипичное свечение дают специфические антитела против миелопероксидазы, эластазы, катепсина G, лактоферрина и β-глюкуронидазы. П-АНЦА, определяемые при идиопатическом гломерулонефрите с полулуниями, синдроме Черджа–Страусса, микроскопическом полиангиите, узелковом периартериите и ГВ обычно представлены антителами к миелопероксидазе.

Выявляемые при других заболеваниях П-АНЦА менее изучены, но, как правило, это не антимиелопероксидазные антитела.

Заболевания, при которых выявляются П-АНЦА и атипичные АНЦА

ГРУППА ЗАБОЛЕВАНИЙ/ПРИМЕРЫ	ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИТЕЛ
Первичные васкулиты	
Гранулематоз Вегенера	П-АНЦА (анти-МПО) (10 %) Ц-АНЦА (анти-П3) (85 %)
Микроскопический полиангиит	П-АНЦА (анти-МПО) (45–80 %) Ц-АНЦА (анти-П3) (15–45 %)
Идиопатический гломерулонефрит с полулуниями	П-АНЦА (анти-МПО) (65 %) Ц-АНЦА (анти-П3) (25 %)
Синдром Черджа–Страусса	П-АНЦА (анти-МПО) (60 %) Ц-АНЦА (анти-П3) (10 %)
Узелковый периартериит	П-АНЦА (анти-МПО) (15 %) Ц-АНЦА (анти-П3) (5 %)
Диффузные заболевания соединительной ткани	
СКВ	П-АНЦА и атипичные АНЦА (20 %) — антитела к эластазе, лактоферрину, МПО и др.
Ревматоидный артрит	П-АНЦА и атипичные АНЦА (25 %) — антитела к эластазе, лактоферрину, МПО и др.
Воспалительные заболевания кишечника	
Язвенный колит	П-АНЦА и атипичные АНЦА (70 %) — антитела к лактоферрину, катепсину G и др.
Болезнь Крона	П-АНЦА и атипичные АНЦА (30 %) — антитела к лактоферрину, катепсину G и др.
Аутоиммунные заболевания печени	
Первичный склерозирующий холангит	П-АНЦА и атипичные АНЦА (70 %) — антитела к лактоферрину, катепсину G и др.
Хронический активный гепатит	П-АНЦА и атипичные АНЦА не идентифицированы
Первичный билиарный цирроз	П-АНЦА и атипичные АНЦА не идентифицированы
Инфекционные болезни	
ВИЧ-инфекция	АНЦА не идентифицированы
Муковисцидоз, осложненный инфекцией	АНЦА не идентифицированы
Бактериальный эндокардит	АНЦА не идентифицированы

МПО — миелопероксидаза; П3 — протеиназа-3.

По: Kallenberg C. G. M. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. Kidney Int., 46: 1–15, 1994; Savige J. A. et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): Their detection and significance: Report from workshops. Pathology, 26: 186–193, 1994.

14. Какие лабораторные показатели, помимо АНЦА, изменяются при ГВ?

Изменения лабораторных показателей при ГВ свидетельствуют о наличии системного воспалительного процесса в организме и поражении органов-мишеней, однако не являются, кроме АНЦА, специфичными для ГВ.

Вследствие системного воспалительного процесса развиваются анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз и повышение СОЭ. Может наблюдаться снижение концентрации альбуминов и повышение глобулинов. Эти изменения происходят под действием циркулирующих в крови цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-2 и ФНОα, которые образуются в связи с воспалением. Важно отметить, что для ГВ лейкопения и тромбоцитопения не характерны, что позволяет отличить его от других аутоиммунных заболеваний.

О гломерулонефрите можно судить по изменениям в анализах мочи: появляются гематурия, пиурия, клеточные цилиндры и протеинурия. Снижение функции почек, вызванное воспалительным процессом, иногда сопровождается повышением концентрации креатинина в сыворотке крови. Ряд исследований помогает выявить поражение органов-мишеней, например, электрокардиография и эхокардиография — перикардит, исследование проводимости в нервах — множественный мононеврит, а МРИ — ретроорбитальную инфильтрацию.

15. Сочетание поражений легких и почек наблюдается при ГВ, болезни Гудпасчера и СКВ. Стандартное окрашивание биопсийного материала почки гематоксилином и эозином неспецифично. Какие методы исследования ткани почек можно применить для проведения дифференциальной диагностики между этими заболеваниями?

Иммунофлюоресцентное исследование. При **болезни Гудпасчера** в крови циркулируют антитела к базальным мембранам, которые связываются с антигенными детерминантами базальных мембран клубочков почек и альвеол. К образовавшимся комплексам антиген–антитело присоединяется комплемент, и начинается воспалительный процесс, лежащий в основе гломерулонефрита и альвеолярных кровотечений. Иммунофлюоресцентное окрашивание препарата с помощью антител к иммуноглобулинам (Ig) выявляет равномерное **линейное** отложение Ig по ходу базальных мембран клубочков.

Гломерулонефрит при **СКВ** возникает вследствие отложения иммунных комплексов в клубочках почек. Иммунофлюоресцентным методом обнаруживаются **гранулярные** (очаговые) отложения Ig в клубочках, характерные для иммунокомплексных депозитов.

Патофизиологические механизмы развития гломерулонефрита при **ГВ** не ясны, но они не связаны ни со свертыванием антител с антигенными детерминантами клубочков, ни с образованием иммунных комплексов. Таким образом, иммунофлюоресцентное исследование, как правило, приносит либо отрицательные результаты, либо выявляет скудные отложения Ig, обычно в очагах некроза.

16. Каковы причины возникновения ГВ?

Этиология заболевания неизвестна. Учитывая, что процесс начинается чаще всего с поражения верхних дыхательных путей, далее распространяясь на нижние дыхательные пути, а затем на почки, можно предположить попадание этиологического агента воздушно-капельным путем. Однако несмотря на многочисленные исследования различных тканей, взятых от больных, причина развития заболевания (и инфекционного, и неинфекционного происхождения) до сих пор не установлена. Специфичные агенты, способные вызывать гранулематозное воспаление, не выявлены.

17. Что известно о патогенезе ГВ?

Он неизвестен. Поскольку нет значимых отложений иммуноглобулинов в пораженных тканях, ГВ нельзя отнести ни к типичным иммунокомплексным заболеваниям, таким, например, как СКВ, ни к обусловленным появлением аутоантител к каким-либо структурам, как при болезни Гудпасчера. Присутствие гранулематозных и различных CD4+ Т-лимфоцитов позволяет предполагать участие клеточных иммунных механизмов. Кроме того, определенную патологическую роль могут играть антитела к протеиназе-3. В определенных ситуациях, таких как банальная вирусная или бактериальная инфекция, на поверхностных мембранах нейтрофилов и эндоте-

лиальных клеток происходит выработка и экспрессия протеиназы-3. Антитела к протеиназе-3 связываются с этим ферментом, представленным на мембране эндотелиоцитов, затем к ним присоединяется комплемент, отчего в стенке сосуда запускается воспалительная реакция и развивается васкулит. Антитела к протеиназе-3, соединяясь с этим ферментом на поверхностной мембране нейтрофилов, активируют последние, усиливая течение воспалительной реакции. Эти предположения, оставаясь спорными, в настоящее время изучаются.

18. Проведите дифференциальную диагностику ГВ.

Дифференциальная диагностика гранулематоза Вегенера

СИНДРОМ	ПРИМЕР	ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Первичные васкулиты	Синдром Черджа–Страусса	Атопические проявления в анамнезе
	Микроскопический полиангиит	Выраженная эозинофилия; не характерны разрушение тканей верхних дыхательных путей и узелковое поражение легочной ткани с наклонностью к распаду; отсутствие гранулем
Сосудистые иммунопролиферативные заболевания	Лимфоматоидный гранулематоз	Не характерно развитие гломерулонефрита
Синдромы с одновременным поражением легких и почек	Болезнь Гудпасчера	Антитела к базальным мембранам При иммунофлюоресцентном исследовании обнаруживаются линейные отложения
	Иммунокомплексные заболевания (например, СКВ)	АНА[1] Антитела к двуспиральной ДНК, к Sm-антигену При иммунофлюоресцентном исследовании определяются гранулярные отложения
Инфекции с гранулематозным воспалением	Микобактерии Грибы Актиномикоз Сифилис	Идентификация возбудителя посредством правильного окрашивания и выделения культуры
Злоупотребление наркотиками, вводимыми интраназально	Кокаин	Анамнез Поражение преимущественно носовой перегородки
Псевдоваскулитные синдромы	Миксома предсердия	Эхокардиография
	Подострый бактериальный эндокардит	Результаты посева крови Эхокардиография
	Синдром атероэмболии	Чреспищеводная эхокардиография Ангиография, биопсия

[1] АНА — антинуклеарные антитела.

19. Каково естественное течение заболевания?

Больные ГВ, особенно с поражением нижних дыхательных путей и почек, при отсутствии адекватного лечения имеют очень плохой прогноз: в среднем продолжительность жизни таких пациентов составляет менее года. Смерть наступает вследствие дыхательной или почечной недостаточности, присоединения инфекции, поражения других органов или осложнений терапии.

Благодаря все большей осведомленности врачей об исследовании на наличие АНЦА и его возрастающей доступности, ГВ сейчас часто диагностируется на ранних стадиях заболевания, иногда еще на этапе, когда поражение ограничено верхними дыхательными путями. Наблюдение за такими больными покажет, может ли ГВ про-

текать доброкачественно, не переходя в форму с полиорганным нарушением, ведущую к летальному исходу.

20. Как лечить ГВ?

Стандартная схема лечения включает назначение циклофосфамида (перорально 2 мг/кг/сут) и преднизолона (перорально 1 мг/кг/сут). Спустя 4 нед при наступлении значительного клинического улучшения больного переводят на прием преднизолона через день в течение 1–2 мес, постепенно снижая дозу до абсолютной отмены препарата, если это возможно. Лечение циклофосфамидом следует продолжать еще в течение 1 года после достижения полной клинико-лабораторной ремиссии, постепенно снижая дозу на 25 мг каждые 2–3 мес, следя за состоянием больного. Главным осложнением является остро развивающаяся лейкопения, поэтому часто приходится подбирать дозу циклофосфамида так, чтобы общее количество лейкоцитов было в пределах $3–3,5 \times 10^6$/л, а количество нейтрофилов — в пределах $1–1,5 \times 10^6$/л. При данной схеме лечения у 75 % больных наступает полная ремиссия, еще у 16 % — значительное улучшение состояния. Примерно у ½ пациентов, у которых удается достичь полной клинико-лабораторной ремиссии, развивается рецидив ГВ, иногда через 16 лет после начала заболевания.

У пациентов с молниеносным угрожающим жизни течением ГВ оправданы более агрессивные схемы лечения. Начальная доза циклофосфамида в этом случае составляет 3–5 мг/кг/сут, в зависимости от переносимости препарата больным. Глюкокортикоиды назначают парентерально в дозах, эквивалентных 2–15 мг/кг/сут преднизолона.

В связи с тем, что применение стандартных схем лечения ГВ сопровождается лекарственными осложнениями, а иногда и приводит к смерти, для больных с ограниченными формами заболевания или менее активным его течением в настоящее время разрабатываются более щадящие варианты терапии. Они включают интермиттирующий прием метотрексата перорально в низких дозах, пероральный прием триметоприма/сульфаметоксазола, интермиттирующую пульс-терапию циклофосфамидом внутривенно, циклоспорин и иммуноглобулин внутривенно. Триметоприм/сульфаметоксазол перорально часто применяется как вспомогательный препарат в лечении больных, традиционно получающих циклофосфамид и преднизолон перорально.

Избранная литература

Hoffman G. S., Fauci A. S. Wegener's granulomatosis. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994, 6: 19.1–10.

Hoffman G. S., Kerr G. S., Leavitt R. Y. et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. Ann. Intern. Med., 116: 488–498, 1992.

Kallenberg C. G. M., Brouwer E., Weening J. J., Tervaert J. W. C. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. Kidney Int., 46: 1–15, 1994.

Mark E. J., Matsubara O., Tan-Liu N. S., Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: A study based on 35 open lung biopsies. Hum. Pathol., 19: 1065–1071, 1988.

Savige J. A., Davies D. J., Gatenby P. A. Anti-neutrophil cyloplasmic antibodies (ANCA): Their detection and significance: Report from workshops. Pathology, 26: 186–193, 1994.

Yoshikawa Y., Watanabe T. Pulmonary lesions in Wegener's granulomatosis: A clinicopathologic study of 22 autopsy cases. Hum. Pathol., 17: 401–110, 1986.

ГЛАВА 34. ВАСКУЛИТЫ МЕЛКИХ СОСУДОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПУРПУРА ШЕНЛЕЙНА–ГЕНОХА И УРТИКАРНЫЙ ВАСКУЛИТ

Ramon A. Arroyo, M.D.

1. Что такое васкулит мелких сосудов?

Васкулит мелких сосудов — это понятие, объединяющее множество различных заболеваний, при которых развивается поражение мелких кровеносных сосудов кожи, особенно артериол и венул. Изменения, происходящие в данных сосудах, морфологически можно описать как **лейкоцитокластический васкулит (ЛЦВ)** или **некротический васкулит**. Наблюдаются клеточная инфильтрация нейтрофилами стенок мелких сосудов, по мере прогрессирования процесса — их фибриноидный некроз, гибель и распад лейкоцитов (лейкоцитоклазия) и, наконец, разрушение сосудистых стенок.

Прежде для обозначения некротического васкулита мелких сосудов использовались такие термины, как **аллергический ангиит** и **гиперергический васкулит**. Но они не верны, поскольку подразумевают аллергическую природу заболевания, тогда как истинная этиология развития многих типов ЛЦВ до сих пор не установлена.

2. Как можно классифицировать васкулиты мелких сосудов?

- По типу клеток, преобладающих в инфильтрате (нейтрофильный, лимфоцитарный или гранулематозный).
- По типу высыпных элементов на коже (ЛЦВ с пальпируемой пурпурой, ЛЦВ без пальпируемой пурпуры или уртикарный васкулит).
- По предполагаемому этиологическому агенту (возникающие вторично как следствие воздействия экзогенного или эндогенного антигена).

3. Какие состояния сопровождаются развитием васкулита мелких сосудов?

Если классифицировать васкулиты на основе предполагаемого этиологического механизма, то можно выделить две основные категории.

- Возникающие вторично в связи с **экзогенным** антигеном:
  - прием лекарств (любых, особенно пенициллинов, сульфопрепаратов, хинидина, аллопуринола, пропилтиоурацила и др.);
  - инфекционные болезни (любые, особенно вызванные стрептококком и *Neisseria*, гепатит В, грипп, инфекционный мононуклеоз, ВИЧ-инфекция);
  - пурпура Шенлейна–Геноха (предположительно вирусной этиологии).
- Возникающие вторично как следствие воздействия **эндогенного** или **неизвестного** антигена:
  - аутоиммунные заболевания (СКВ, РА, синдром Шегрена, другие васкулиты и пр.);
  - злокачественные новообразования (лейкозы, лимфомы, миеломы, со́лидные опухоли);
  - смешанная эссенциальная криоглобулинемия;
  - уртикарный васкулит.

4. Каковы причины развития васкулита мелких сосудов?

Единой причины, вызывающей развитие васкулита кожных сосудов, нет. Его появление связано с наличием какого-то первичного заболевания (или заболеваний), на фоне которого и возникает поражение мелких сосудов. Инициирует повреждение стенок сосудов процесс отложения в них иммунных комплексов с активацией системы комплемента, что, в свою очередь, вызывает миграцию в эту зону полиморфноядерных нейтрофилов, высвобождение лизосомальных ферментов и дальнейшее повреждение сосудистой стенки.

5. Перечислите основные клинические проявления васкулита мелких сосудов.

Пальпируемая пурпура — самый распространенный признак васкулита кожных сосудов. Как правило внезапно, на стопах и голенях возникают сотни мелких отдельных, едва выступающих над поверхностью кожи пятнышек пурпурного цвета. Выявляется также поражение кожи кистей, предплечий и других частей туловища. Данную сыпь можно ощутить при пальпации, а в центре элемента сыпи виден точечный некроз. Эти два признака помогают отличить пурпуру при васкулите от таковой иной этиологии. Наблюдается динамика кожных проявлений: часто в начале заболевания обнаруживаются мелкие пятна пурпурного цвета, не выступающие над поверхностью кожи и не сопровождающиеся никакими ощущениями, которые с течением времени начинают слегка приподниматься над кожей. Некоторые пятна иногда трансформируются в узелки и пузыри; имеют место некрозы и изъязвления элементов сыпи.

Второе по частоте поражение кожи развивается по типу крапивницы. Встречается также сетчатое ливедо и повреждение по типу многоформной эритемы.



Васкулит мелких сосудов. **А** — пальпируемая пурпура. **В** — гистологические изменения кровеносного сосуда кожи. Лейкоцитокластический васкулит, видна “ядерная пыль” (*стрелка*) из распавшихся лейкоцитов

6. Возникают ли системные поражения при васкулитах мелких сосудов?

Да. Появление высыпных элементов часто сопровождается общими симптомами, в том числе повышением температуры. Большинство пациентов жалуются на боли в суставах, иногда возникает артрит. Наблюдаются протеинурия, гематурия, реже снижается функция почек. Повреждение сосудов пищеварительного тракта проявляется болями в животе и кровотечениями, которые могут быть профузными и угрожать жизни больного. Другие органы редко вовлекаются в патологический процесс.

7. Существуют ли лабораторные показатели, специфичные для васкулита мелких сосудов?

Результаты лабораторных исследований зачастую неспецифичны. Нормоцитарная, нормохромная анемия, повышение СОЭ или эозинофилия наблюдаются почти у $^2/_3$ больных. При поражении сосудов почек в анализах мочи могут выявляться гематурия и протеинурия, а в сыворотке крови — повышение концентрации креатинина. В 10 % случаев в сыворотке крови обнаруживаются АНА, а в 20 % — ревматоидный фактор. Диагностическая ценность данных серологических находок сомнительна. Иногда выявляется гипокомплементемия (недостаток С3- и С4-компонентов комплемента). У некоторых пациентов ЛЦВ сочетается с присутствием в сыворотке крови поверхностного антигена вируса гепатита В или антигена вируса гепатита С с криоглобулинемией.

8. Как поставить диагноз васкулита мелких сосудов?

Обследование больных включает проведение тщательного врачебного осмотра и комплекса соответствующих клинической ситуации лабораторных исследований. Диагноз устанавливается на основе результатов **биопсии кожи**, выявляющей лейкоцитокластический васкулит, а иногда и возможную причину его развития.

9. Как лечить васкулит мелких сосудов?

Схемы лечения больных подбираются индивидуально. В некоторых случаях достаточно адекватной терапии основного заболевания, являющегося причиной возникновения васкулита. Следует отменить прием лекарственных препаратов, которые могли вызвать васкулит, и попытаться исключить любое антигенное воздействие. Кожные формы заболевания легкой степени без поражения внутренних органов не требуют специфического лечения. Если же присутствуют общие симптомы заболевания с диффузным повреждением кожи или определяется поражение внутренних органов, то препаратами выбора являются глюкокортикостероиды.

10. Опишите морфологические признаки пурпуры Шенлейна–Геноха (ПШГ).

В биопсийном материале, взятом от больных, страдающих ПШГ, выявляется лейкоцитокластический васкулит или некротический васкулит мелких сосудов. Характерным признаком заболевания является обнаружение в пораженных кровеносных сосудах методом прямой иммунофлюоресценции **отложений IgA**, которые встречаются также в мезангии клубочков почек. Присутствие отложений IgA в биопсийном материале кожи больных отличает данный синдром от всех остальных типов васкулитов мелких сосудов.

11. Почему ПШГ относится к васкулитам мелких сосудов, возникающих вторично вследствие воздействия экзогенного антигена?

Имеется ряд косвенных доказательств того, что причиной развития ПШГ является гиперергический иммунный ответ на бактериальную или вирусную инфекцию. За-

болевание начинается преимущественно весной, причем у многих больных — после инфекции верхних дыхательных путей.

12. Опишите клинические проявления данного заболевания.

Классическая триада симптомов — пальпируемая пурпура, артрит и боли в животе — имеется более чем у 80 % пациентов. В начале заболевания могут наблюдаться эритематозные пятна, высыпания по типу крапивницы, которые быстро трансформируются в геморрагическую сыпь (пурпуру). Сыпь локализуется главным образом на ногах (особенно стопах, голенях) и ягодицах. Суставы (как правило голеностопные и коленные суставы) повреждаются в 60–80 % случаев. Поражение симметричное, болезненное с отечностью и местным повышением температуры в области суставов. Поражение сосудов пищеварительного тракта характеризуется внезапными схваткообразными резкими болями в животе, иногда возникают инвагинации, кровотечения, редко перфорации кишечника. Поражение почек наблюдается у 50 % больных, протекает обычно бессимптомно, проявляется протеинурией и гематурией.

ПШГ начинается, как правило, остро и быстро заканчивается полным выздоровлением, кроме тех немногочисленных случаев, когда развивается хроническое заболевание почек. Болеют люди любого возраста, но чаще всего дети от 2 до 10 лет.

13. Как лечить ПШГ?

В большинстве случаев проявления проходят спонтанно, продолжительность заболевания составляет 6–16 нед. При нетяжелом течении применяется только симптоматическая терапия. Если выявляются признаки поражения ЖКТ или геморрагический синдром, то возможно назначение кортикостероидов. Прогрессирующее повреждение почек плохо поддается лечению, и, как правило, использование глюкокортикоидов и цитостатиков не дает однозначно положительного результата.

14. Что такое уртикарный васкулит?

Это васкулит мелких сосудов, при котором на коже появляются уртикарные элементы (волдыри), а не более типичная для этой группы васкулитов пальпируемая пурпура. В связи с таким необычным поражением кожи уртикарный васкулит выделяется из общей группы некротических васкулитов мелких сосудов.

15. Чем уртикарный васкулит отличается от обычной крапивницы?

- Продолжительность существования элементов сыпи больше, около 24–72 ч. Высыпания при обычной аллергической крапивнице, как правило, сохраняются примерно 4–8 ч.
- После разрешения элементов сыпи могут оставаться пигментация или кровоизлияния.
- Высыпания сопровождаются чаще болью и жжением, нежели зудом.
- Могут наблюдаться различные клинические признаки системного заболевания: повышение температуры, артралгии, боли в животе, лимфаденопатия или изменения мочевого осадка.

16. Какие другие органы поражаются при уртикарном васкулите?

Среди прочих клинических проявлений — артралгии и артриты. У курильщиков наблюдается повышение заболеваемости обструктивными болезнями легких. Реже развиваются увеиты, эписклериты, лихорадка, ангионевротический отек и эпилептические припадки.

17. Перечислите основные изменения лабораторных показателей при уртикарном васкулите.

У $^2/_3$ больных выявляется повышение СОЭ, примерно у 38 % – гипокомплементемия. АНА и ревматоидный фактор, как правило, не обнаруживаются. Исключение составляют васкулиты, развивающиеся на фоне какого-либо заболевания соединительной ткани, например СКВ.

18. Какие заболевания могут сопровождаться появлением уртикарного васкулита?

Хотя в большинстве случаев ни этиологический фактор, ни связь с каким-либо заболеванием не установлены, уртикарный васкулит описан при СКВ, синдроме Шегрена, гепатите В в активной стадии (с антигенемией), кроме того он может развиваться на фоне приема лекарственных препаратов и в результате инсоляции. Предполагается, что в основе данного заболевания лежат иммунокомплексные механизмы. У некоторых больных обнаружены антитела класса IgG к C1q-фракции комплемента, что приводит к отложению иммунных комплексов в стенках мелких сосудов и активации системы комплемента, сопровождающейся повреждением стенок сосудов.

19. Как лечить уртикарный васкулит?

Проводится симптоматическая терапия и лечение основного или сопутствующего заболевания. Учитывая отсутствие поражения внутренних органов, следует применять консервативные методы лечения. Используются H_1- и H_2-гистаминоблокаторы. При болях в суставах и артрите применяют НПВС (как правило индометацин). Кроме того, можно назначить преднизолон в дозе 10–60 мг/сут. Есть сообщения о хорошем эффекте применения дапсона. Описаны единичные случаи использования азатиоприна и циклофосфамида при тяжелом течении заболевания.

Избранная литература

Calabrese L. H., Michel B. A., Bloch D. A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. Arthritis Rheum., 33: 1108–1113, 1990.

Callen J. P. Cutaneous vasculitis. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology, London, Mosby, 1994, sec. 6, 25: 1–8.

Gibson L. E., Su W. P. D. Cutaneous vasculitis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 21: 1079–1114, 1995.

Ilan Y., Naparstek Y. Henoch–Schonlein syndrome in adults and children. Semin. Arthritis Rheum., 21: 103–109, 1991.

Mills J. A., Michel B. A., Bloch D. A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch–Schonlein purpura. Arthritis Rheum., 33: 1114–1121, 1990.

Szerl S. Henoch–Schonlein purpura. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 25–31, 1994.

Wisnieski J., Baer A., Christensen J. et al. Hypocomplementemia urticarial vasculitis syndrome. Medicine, 74: 24–41, 1995.

ГЛАВА 35. КРИОГЛОБУЛИНЕМИЯ

Raymond J. Enzenauer, M.D.

1. Что такое криоглобулины?

Криоглобулины — это иммуноглобулины или иммуноглобулинсодержащие комплексы, которые при низких температурах спонтанно преципитируют (выпадают в осадок), образуя гель. При повышении температуры они снова становятся растворимыми.

2. Назовите три основных типа криоглобулинов.

Brouet и соавт. на основании обследования 86 больных, страдающих криоглобулинемией, выделили 3 основные группы криоглобулинов:

Тип I — единственный гомогенный моноклональный иммуноглобулин, имеющий только один класс или подкласс легкой или тяжелой цепи. При I типе криоглобулинемии содержание криоглобулинов в сыворотке крови, как правило, высокое (5–30 мг/мл), и на холоде быстро образуется преципитат.

Тип II — смешанные криоглобулины, содержат моноклональный Ig, который выступает в роли антитела к поликлональному IgG (например, имеющему свойства ревматоидного фактора). Большинство образуемых комплексов — типа IgM–IgG, хотя могут выявляться также комплексы IgG–IgG и IgA–IgG. Содержание криоглобулинов II типа в сыворотке крови, как правило, высокое: в 40 % случаев 1–5 мг/мл и еще в 40 % случаев он выше 5 мг/мл.

Тип III — смешанные поликлональные криоглобулины — содержит смешанные поликлональные иммуноглобулины одного или более классов, иногда имеется примесь молекул, не относящихся к иммуноглобулинам, например комплементарных белков или липопротеинов. Большая их часть также криоглобулины типа иммуноглобулин-антииммуноглобулин. Криоглобулины III типа выявить сложнее, так как их содержание в сыворотке крови низкое (0,1–1 мг/мл), и преципитация протекает медленно.

3. Каковы правила забора образца крови для выявления криоглобулинов?

1. Необходимо сохранять образец при температуре человеческого тела, в противном случае произойдет потеря значительного количества криоглобулинов.
2. Забор крови производится в подогретый шприц, и затем кровь помещают в термостат при 37 °С на 1–2 ч, при этом она свертывается.
3. После образования сгустка собирают сыворотку (при 37 °С), которую затем выдерживают при температуре 4 °С в течение 5–7 дней.
4. Количество криоглобулинов определяют либо прямым измерением объема преципитата после центрифугирования (криокрит), либо измерением концентрации белков с помощью спектрофотометра.

4. Какова относительная частота выявления отдельных типов криоглобулинемий?

25 % больных имеют I тип криоглобулинемии, 25 % — II тип и 50 % — III тип.

5. При каких инфекционных заболеваниях встречается смешанная криоглобулинемия?

Гепатит В (HBV). Смешанная криоглобулинемия была впервые описана в 1977 г. как внепеченочное проявление гепатита В. Недавние исследования показали, что у 50 %

больных смешанной криоглобулинемией обнаруживается гепатит В в сочетании с гепатитом С, при этом криоглобулинемия обнаружена у 70 % пациентов с гепатитом В и/или гепатитом С. HCV чаще выявляется у больных со смешанной криоглобулинемией и гепатитом, подтвержденным с помощью биопсии, или имеющих повышенную концентрацию сывороточных трансаминаз.

Описаны и другие инфекции, при которых может развиваться смешанная криоглобулинемия: вызванные вирусами (вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, аденовирусами, ВИЧ), бактериями (подострый бактериальный эндокардит, лепра, постстрептококковый синдром, сифилис, лихорадка Ку), грибами (кокцидиоидомикоз) и простейшими (кала-азар, токсоплазмоз, эхинококкоз, шистосомоз, малярия).

6. Перечислите заболевания и состояния, при которых наблюдалось развитие криоглобулинемии.

Инфекции

Вирусные
Бактериальные
Грибковые
Паразитарные

Аутоиммунные заболевания

Системная красная волчанка
Ревматоидный артрит
Узелковый периартериит
Синдром Шегрена
Склеродермия
Саркоидоз
Пурпура Шенлейна–Геноха
Болезнь Бехчета
Полимиозит
Тиреоидит

Лимфопролиферативные заболевания

Макроглобулинемия
Лимфома
Хронический лимфолейкоз
Ангиоиммунобластная лимфаденопатия

Заболевания почек (пролиферативный гломерулонефрит)

Заболевания печени

Семейные случаи криоглобулинемии

Эссенциальная криоглобулинемия

Экспериментальная (поствакцинальная) **криоглобулинемия**

7. Какие типы криоглобулинов наиболее часто обнаруживаются при аутоиммунных заболеваниях?

У больных, страдающих диффузными заболеваниями соединительной ткани, часто обнаруживаются смешанные криоглобулины, причем в $^2/_3$ случаев это криоглобулинемия III типа. Системная красная волчанка и ревматоидный артрит особенно часто сочетаются с криоглобулинемией, в 50 % и 25 % случаев, соответственно. При ревматоидном артрите с криоглобулинемией у больных чаще развивается ревматоидный васкулит или синдром Фелти. Криоглобулинемия встречается также при следующих аутоиммунных заболеваниях: узелковом периартериите, синдроме Шегрена, склеродермии, саркоидозе, тиреоидите, пурпуре Шенлейна–Геноха, болезни Бехчета, полимиозите, целиакии, легочном фиброзе и вульгарной пузырчатке.

8. Перечислите наиболее частые симптомы криоглобулинемии.

Самым частым проявлением криоглобулинемии является **поражение кожи**. Пальпируемая пурпура наблюдается у 60–70 % больных со смешанной криоглобулинемией (типы II и III) и только у 15 % больных с простой моноклональной криоглобулинемией (тип I). У больных с моноклональными криоглобулинами чаще развиваются изъязвления/некрозы кончиков пальцев. В 40–60 % случаев наблюдается феномен

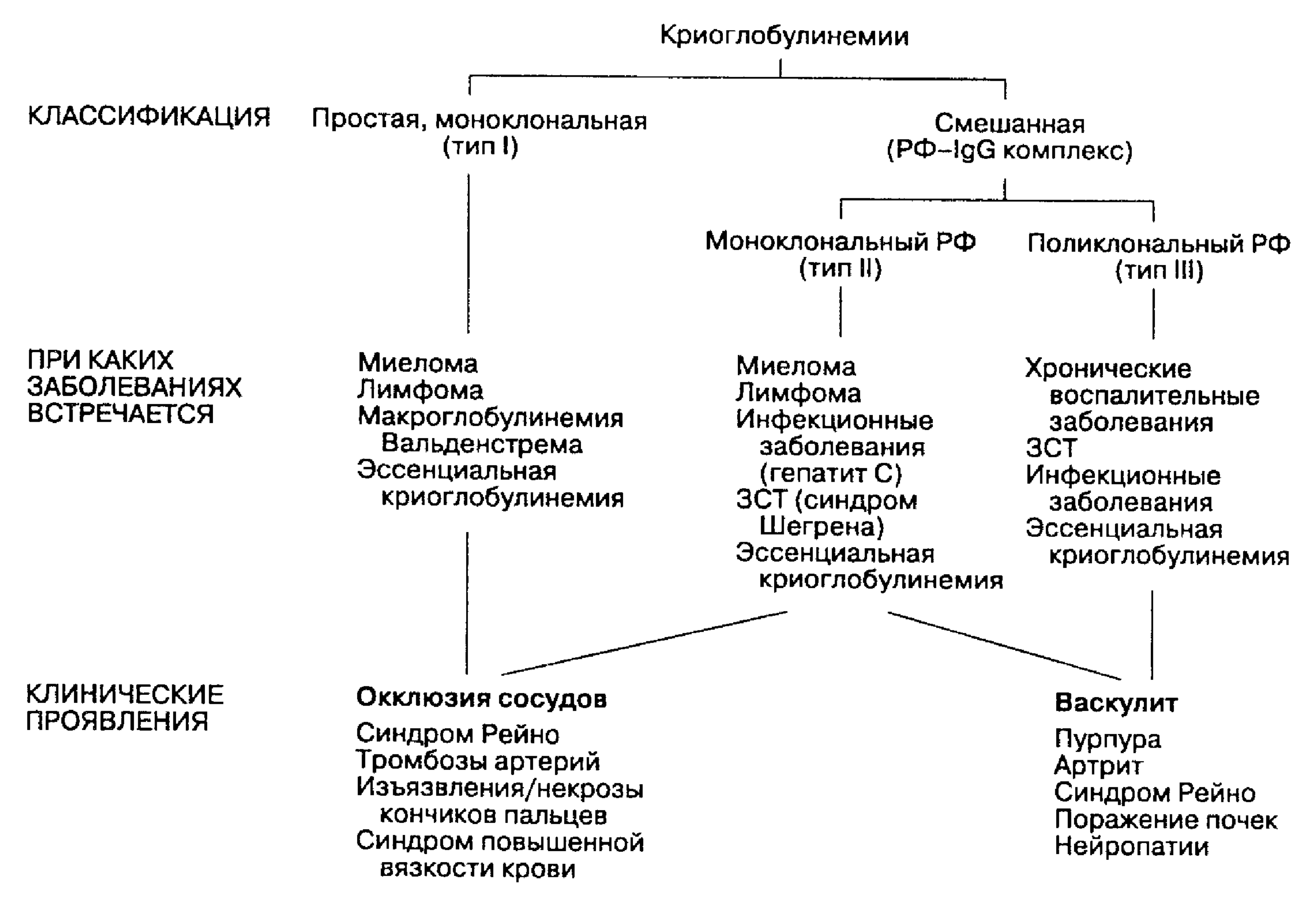
Рейно, артралгии/артриты — в 35 % случаев (особенно при смешанных криоглобулинемиях с низким содержанием криоглобулинов). Поражение почек развивается в 20–25 % случаев, периферическая нейропатия — в 25 % случаев.

9. Опишите два основных патогенетических механизма клинических проявлений при криоглобулинемии. *(Спорный вопрос.)*

1. Первым объяснением клинических проявлений (симптомов сосудистой недостаточности, возникающих на холоде) и гистологических признаков (закупорка сосудов разного калибра) являются процессы **отложения криоглобулинов в просвете сосудов**.

2. В сосудистой стенке больных с криоглобулинемией были обнаружены отложения **иммуноглобулинов**, входящих в состав криопреципитата. Кроме того, в сыворотке больных с криоглобулинемией были выявлены циркулирующие иммунные комплексы. Васкулит сосудов кожи и гломерулонефрит развиваются как следствие иммунокомплексного поражения сосудов, поэтому они чаще встречаются у пациентов со смешанной криоглобулинемией II и III типов.

10. Обобщите клинические проявления и изменения лабораторных показателей при криоглобулинемии.



ЗСТ — заболевания соединительной ткани. РФ — ревматоидный фактор.

11. При каком типе криоглобулинемии чаще поражаются почки?

Поражение почек чаще развивается при II типе, чем при III типе смешанной криоглобулинемии, варьируя по степени тяжести от изолированного мочевого синдрома (протеинурия с микрогематурией) до острого нефритического синдрома. Описаны случаи возникновения нефротического синдрома с постепенным переходом в хроническую почечную недостаточность.

12. Можно ли на основе какого-либо клинического показателя сделать прогноз при смешанной криоглобулинемии?

Прогноз заболевания в большой степени определяет наличие **поражения почек**. В первые 7 лет после начала заболевания умирает около 70 % больных с поражением почек и 31 % больных с интактными почками.

13. Назовите три ведущие причины смерти больных, страдающих смешанной криоглобулинемией.

Поражение почек, системный васкулит и инфекционные заболевания.

14. Перечислите клинические проявления криоглобулинемии.

Поражение кожи	80 %
Заболевания печени	70 %
Артралгии/артриты	35–50 %
Поражение почек	55 %
Феномен Рейно	10–50 %
Неврологические симптомы	7–17 %
Акроцианоз	10 %
Геморрагический синдром	7 %
Боли в животе	2 %
Тромбозы артерий	1 %

15. Поражение кожи наблюдается практически у всех больных, страдающих криоглобулинемией, и часто является поводом для обращения к врачу. Перечислите виды кожных проявлений криоглобулинемии.

Пальпируемая пурпура	60–90 %
Пигментация кожи	40 %
Петехии	31 %
Некроз дистальных участков	14 %
Телеангиэктазии	11 %
Крапивница	4–10 %
Ливедо	10–19 %
Язвы голеней	10–25 %

16. Объясните патогенез поражения суставов при криоглобулинемии.

Патогенез повреждения суставов неизвестен. Доминирование симптомов артрита уже на ранних стадиях заболевания, равно как и отсутствие явных признаков артрита или деформаций суставов даже спустя годы от начала заболевания, позволяет предполагать, что симптомы артрита обусловлены отложениями циркулирующих иммунных комплексов.

17. Какие изменения лабораторных показателей наблюдаются при смешанной криоглобулинемии?

Электрофорез белков сыворотки крови	
Гипергаммаглобулинемия	60 %
Гипогаммаглобулинемия	5 %
Моноклональная гаммапатия	5 %
Обнаружение ревматоидного фактора	92 %
> 1 : 640	45 %
> 1 : 160 < 1 : 640	24 %
< 1 : 160	32 %

Повышение СОЭ	70 %
Гипокомплементемия	
Снижение CH_{50}	82 %
Снижение С3	58 %
Снижение С4	63–80 %
Изменения в анализе мочи	
Гематурия	64 %
Пиурия	64 %
Протеинурия	73 %
Анемия (гематокрит < 35 %)	70 %
Азотемия	46 %
Повышение активности трансаминаз	50 %

18. При смешанной криоглобулинемии нередко поражаются легкие, однако это обычно не диагностируется. Опишите проявления со стороны легких.

Больные чаще всего жалуются на одышку, появляющуюся в 39 % случаев. Реже развивается кашель (13 %), бронхиальная астма (9 %), плеврит (4 %) и кровохарканье (4 %). У 74 % больных при рентгенографическом исследовании обнаруживается умеренное поражение интерстициальной ткани легких. Измерение параметров функции внешнего дыхания часто полезно для выявления поражения дистальных отделов воздухопроводящих путей.

19. Наблюдается ли поражение печени при смешанной криоглобулинемии?

Клинические симптомы или изменение биохимических показателей, свидетельствующие о нарушении функции печени, имеются у 84 % больных, страдающих смешанной криоглобулинемией. В 77 % случаев наблюдается гепатомегалия, в 54 % случаев – спленомегалия. Повышение содержания билирубина, активности щелочной фосфатазы или аспартатаминотрансферазы (АсАТ) обнаруживаются у 77 % больных. У некоторых больных (11 %) наблюдаются выраженные клинические проявления поражения печени. Более 70 % пациентов в сыворотке крови имеют маркеры вируса гепатита В и/или гепатита С.

20. Расскажите о лечении больных с криоглобулинемией. *(Спорный вопрос.)*

Контролируемых исследований методов лечения криоглобулинемии не проводилось, поэтому предлагаются различные схемы лечения. Опорным пунктом для принятия решения о проведении той или иной терапии является состояние больного. Если у больного нет поражения жизненно важных органов, но он предъявляет жалобы на боли в суставах, умеренно выраженную сыпь и общую слабость, то назначают постельный режим, НПВС и принимаются меры по предупреждению переохлаждения. Отмечен хороший эффект антималярийных препаратов.

Пациентам с тяжелой формой васкулита, с поражением почек, ЦНС, кожи или печени требуется более агрессивная иммуносупрессивная терапия. Наиболее широко применяемыми препаратами для лечения тяжелых форм криоглобулинемии являются кортикостероиды. Их также можно комбинировать с другими иммуносупрессивными средствами, например хлорамбуцилом, азатиоприном и циклофосфамидом.

У больных с криоглобулинемией, сочетающейся с гепатитом С (а возможно и В), может наблюдаться хороший эффект от лечения альфа-интерфероном.

10 Зак. 3514

21. Какие существуют показания к проведению плазмафереза при криоглобулинемии?

С помощью плазмафереза можно продлить жизнь пациентам с острыми, угрожающими жизни формами заболевания, с проявлениями васкулита, нефрита, злокачественной гипертензии, тяжелого поражения ЦНС, сосудистой недостаточности (дистальные некрозы) и синдромом повышенной вязкости крови. Параллельно необходимо назначить иммуносупрессивные препараты для предотвращения образования новых антител после процедуры плазмафереза.

Избранная литература

Abel G., Zhang Q-X., Agnello V. Hepatitis C virus infection in type II mixed cryoglobulinemia. Arthritis Rheum., 36: 1341–1349, 1993.

Bombardieri S., Paoletti P., Ferri C. et al. Lung involvement in essential mixed cryoglobulinemia. Am. J. Med., 66: 748–756, 1979.

Bonomo L., Casato M., Afeltra A., Caccavo D. Treatment of idiopathic mixed cryoglobulinemia with alpha interferon. Am. J. Med., 83: 726–730, 1987.

Brouet J-C., Clauvel J-P., Danon F. et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: A report of 86 cases. Am. J. Med., 57: 775–788, 1984.

Cohen S. J., Pittelkow M. R., Su W. P. D. Cutaneous manifestations of cryoglobulinemia: Clinical and histopathologic study of seventy-two patients. J. Am. Acad. Dermatol., 25: 21–27, 1991.

Ferri C., Greco F., Longombardo G. et al. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. Arthritis Rheum., 34: 1606–1610, 1991.

Frankel A. H., Singer D. R. J., Winearls C. G. et al. Type II essential mixed cryoglobulinemia: Presentation, treatment and outcome in 13 patients. Q. J. Med., 82: 101–124, 1992.

Geltner D. Therapeutic approaches in mixed cryoglobulinemia. Semin. Immunopathol., 10: 103–113, 1988.

Gorevic P. D., Kassab H. J., Levo Y. et al. Mixed cryoglobulinemia: Clinical aspects and long-term follow-up of 40 patients. Am. J. Med., 69: 287–308, 1980.

Levo Y., Gorevic P. D., Kassab H. J. et al. Liver involvement in the syndrome of mixed cryoglobulinemia. Ann. Intern. Med., 87: 287–292, 1976.

Lightfoot R. W. Palpable purpura: Identifying the cause. Hosp. Pract., (Dec.): 39–47, 1992.

Malchesky P. S., Clough J. D. Cryoimmunoglobulins: Properties, prevalence in disease, and removal. Cleve. Clin. Q., 52: 175–192, 1985.

Winfield J. B. Cryoglobulinemia. Hum. Pathol., 14: 350–354, 1983.

ГЛАВА 36. СИНДРОМ БЕХЧЕТА

Raymond J. Enzenauer, M.D.

1. Перечислите диагностические критерии болезни Бехчета.

Основным критерием является:

Рецидивирующий язвенный (афтозный) стоматит: обнаруживаемые больным или врачом, крупные или мелкие афты, или герпетиформные высыпания на слизистой оболочке рта, которые рецидивируют по крайней мере трижды за период в 12 мес.

Для установления диагноза необходимо наличие еще двух из следующих критериев:

Рецидивирующие язвы половых органов: афтозные язвы или рубцы на половых органах, обнаруживаемые больным или врачом.

Поражение глаз: передний и задний увеит, или обнаружение клеток в стекловидном теле с помощью щелевой лампы, или васкулит сетчатки, выявляемые офтальмологом.

Поражение кожи: узловатая эритема, наблюдаемая больным или врачом, псевдофолликулит, или папулопустулезное поражение кожи, или угреподобные узелки, обнаруживаемые врачом у взрослого человека, не получавшего гормонального лечения.

Положительная патергическая реакция: после прокола кожи иглой #25 на глубину 5 мм через 24–48 ч появляется эритема диаметром 2 мм.

До опубликования в 1990 г. диагностических критериев, разработанных Интернациональной группой по изучению болезни Бехчета (ISG), существовало пять перечней критериев диагностики данного заболевания, что затрудняло интерпретацию результатов наблюдений и сравнение исследований. Чувствительность и специфичность набора диагностических критериев, разработанных ИСГ, составляет, соответственно, 95 % и 98 %, причем по сравнению с предыдущими пятью наборами критериев они обладают большей специфичностью и лишь чуть меньшей чувствительностью.

2. Болезнь Бехчета — это диагноз, который ставится на основе клинических проявлений заболевания. О каких еще заболеваниях следует подумать и исключить их у больного с предполагаемым диагнозом болезни Бехчета?

Практически все проявления болезни Бехчета могут наблюдаться при болезни Крона. Наличие воспалительного заболевания кишечника следует предполагать в том случае, если у больного выявляются дефицит железа, выраженное повышение СОЭ (более 100 мм/ч) или любые, пусть даже незначительные, жалобы на работу кишечника. Необходимо исключить другую патологию соединительной ткани и васкулиты, для которых свойственно появление язв на слизистой оболочке ротовой полости, поражение глаз и артрит, таких как СКВ, синдром Рейтера и системный васкулит.

3. Дайте определение понятия “патергия”.

Патергия — это гиперреактивная реакция кожи в ответ на любую инъекцию или укол в месте введения иглы. Впервые она была описана в 1935 г., и некоторые авторы считают ее патогномоничным признаком болезни Бехчета. Механизм развития патергии не установлен; предполагается, что он связан с повышением хемотаксической реакции нейтрофилов. Доля больных с положительной патергической реакцией варьируется в различных популяциях, так, в Японии и Турции она больше, а в Англии и США — меньше.

4. Кто чаще страдает болезнью Бехчета?

Мужчины и женщины болеют одинаково часто, средний возраст начала заболевания — около 40 лет.

5. Какая связь существует между данным заболеванием и старинным "шелковым путем" Марко Поло?

Хотя болезнь Бехчета встречается во всем мире, она все же чаще регистрируется в странах, через которые проходил старинный "шелковый путь" (торговый путь Марко Поло) — с Востока (Японии), через Турцию в страны восточного Средиземноморья. В Японии и странах восточного Средиземноморья у больных, страдающих болезнью Бехчета, в 3–6 раз чаще, чем в контрольной группе, обнаруживается HLA-B5 и его подтип B51. При наличии у больного HLA-B51 наблюдается более яркая клиническая картина и заболевание протекает тяжелее. Среди населения США закономерных сочетаний его с HLA-B5 и B51 не установлено.

6. Опишите афты при болезни Бехчета.

Афтозный стоматит является первым проявлением болезни Бехчета у 25–75 % пациентов. Язвы локализуются преимущественно на слизистой оболочке губ, десен, щек и языка. Нёбо, миндалины и глотка поражаются реже (в отличие от синдрома Рейтера или синдрома Стивенса–Джонсона). Большая часть язв образует скопления; заживление происходит в течение 10 дней без образования рубцов.

7. Перечислите заболевания, с которыми необходимо дифференцировать афтозный стоматит.

Примерно у 30 % больных тяжелое течение афтозного стоматита обусловлено наличием какого-то основного заболевания. Однако большинство случаев стоматита относят к идиопатическим.

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ДОЛЯ СРЕДИ БОЛЬНЫХ АФТОЗНЫМ СТОМАТИТОМ (%)
Идиопатический афтозный стоматит	70
Дефицит витамина B_{12}/фолиевой кислоты/железа	22
Глютеновая энтеропатия (целиакия)	2
Стоматит, связанный с менструальным циклом	2
Тяжелые формы афтоза	2
Воспалительные заболевания кишечника	1
Болезнь Бехчета	1

8. Что такое комбинированный афтоз?

Это недавно введенное понятие относится к больным, у которых нет системных проявлений болезни Бехчета, но наблюдается рецидивирующее афтозное поражение ротовой полости и наружных половых органов или же практически постоянно существующие множественные (более 3) афты на слизистой оболочке ротовой полости. Провести дифференциальную диагностику между комбинированным афтозом и болезнью Бехчета сложно, так как появление язв в полости рта и на наружных половых органах часто — первое клиническое проявление болезни Бехчета.

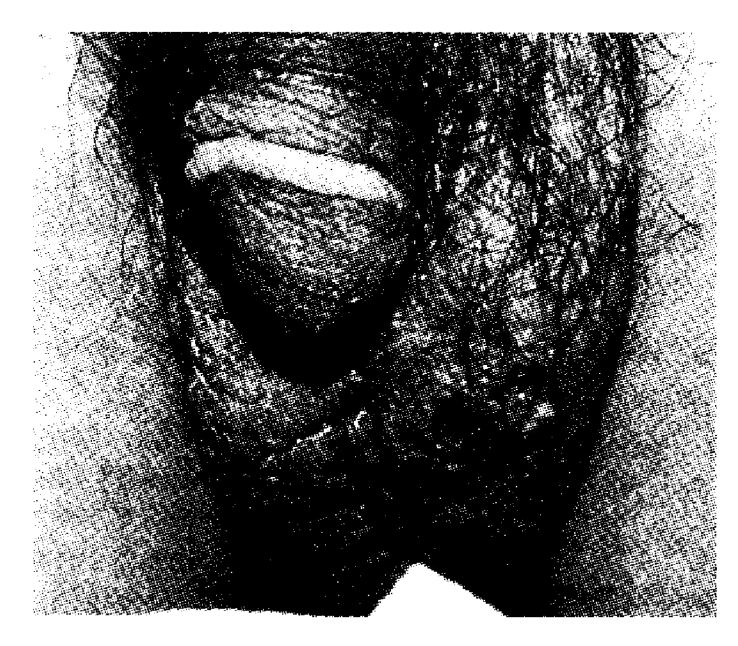
9. Как часто наблюдаются отдельные клинические проявления болезни Бехчета?

Афтозное поражение ротовой полости	93–100 %
Язвы на наружных половых органах	69–100 %
Симптомы поражения глаз	50–79 %
Артрит	30–50 %

Поражения кожи	35–65 %
Поражения ЦНС	10–30 %
Окклюзии/аневризмы крупных сосудов	10–37 %

10. Дайте характеристику язвенному поражению половых органов.

Афтозные язвы, возникающие на половых органах, внешне очень напоминают язвы ротовой полости. Наиболее частая их локализация — мошонка и вульва, реже поражается половой член, слизистая оболочка влагалища и перианальные складки. У мужчин язвы более болезненны. Язвы половых органов, как правило, более глубокие, чем язвы ротовой полости, и могут оставлять рубцы после заживления. Язвы слизистой оболочки влагалища нередко появляются в предменструальном периоде.



Язвы мошонки у больного, страдающего болезнью Бехчета. Язвы ротовой полости очень похожи

11. Часто ли болезнь Бехчета является причиной язв на наружных половых органах при отсутствии венерических заболеваний?

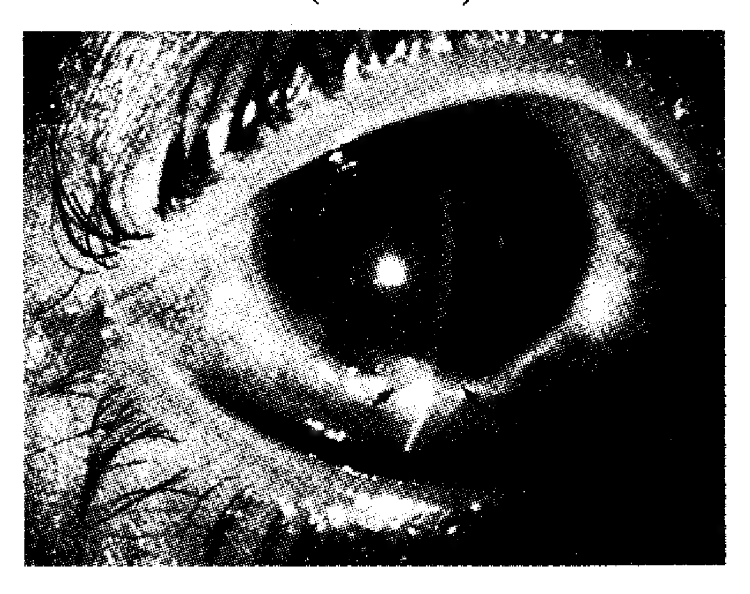
Нет. Хотя язвы на гениталиях при болезни Бехчета наблюдаются практически всегда, но это все же редкая причина образования язв на половых органах. Самой частой причиной возникновения язв на гениталиях являются венерические заболевания, например простой герпес, сифилис, мягкий шанкр, венерическая лимфогранулема (ВЛГ) и паховая гранулема (донованоз). К невенерическим причинам образования язв относятся травмы (механическая, химическая), непереносимость больным некоторых лекарственных препаратов, невенерические инфекции (вызванные несифилитическими спирохетами, возбудителями гнойных инфекций, дрожжами), заболевания кожи с образованием пузырьков и пузырей, а также различные предраковые состояния (болезнь Боуэна) и раковые опухоли (базальноклеточный и плоскоклеточный рак). Из ревматических заболеваний образование язв на наружных половых органах чаще всего наблюдается при синдроме Рейтера и болезни Крона.

12. Перечислите клинические проявления со стороны глаз при болезни Бехчета.

Передний/задний увеит, конъюнктивит, изъязвление роговицы, папиллит зрительного нерва и артериит. Основной причиной слепоты при синдроме Бехчета является задний увеит; в среднем слепота развивается через 4 года от начала заболевания.

13. Что такое гипопион?

Это скопление гноя в передней камере глаза. Раньше гипопион считался патогномоничным признаком болезни Бехчета, но сейчас он чаще наблюдается при тяжелом увеите, ассоциированном с HLA-B27 (глава 79).



Передний увеит с развитием гипопиона (*стрелки*)

14. Болезнь Бехчета является ведущей причиной развития приобретенной слепоты в Японии. Правда ли это?

Да, это правда. В Японии примерно у 11–12 % больных, потерявших зрение в среднем возрасте или ранее, слепота наступила в результате поражения глаз при синдроме Бехчета.

15. Опишите артрит, развивающийся при болезни Бехчета.

Поражение суставов развивается у немногим более половины больных. Как правило, наблюдается мигрирующий моно- или олигоартрит. Поражение суставов несимметричное, в основном в процесс вовлекаются коленные, голеностопные, локтевые и запястные суставы. Плечевые, тазобедренные, мелкие суставы кистей и стоп, суставы позвоночника поражаются реже. Может развиваться полиартрит, иногда напоминающий течение ревматоидного артрита. Эрозии возникают редко. При анализе синовиальной жидкости обнаруживают от 5000 до 10 000 лейкоцитов в 1 $мм^3$ с преобладанием нейтрофилов. Артралгии встречаются очень часто, но не имеют диагностического значения.

16. Перечислите различные типы кожных проявлений болезни Бехчета.

Узловатая эритема
Тромбофлебиты
Угреподобные высыпания
Гиперреактивность кожи (патергия)

17. Для болезни Бехчета характерно наличие склонности к тромбообразованию. Расскажите о поражении сосудов при данном заболевании.

При болезни Бехчета могут развиваться тромбозы крупных вен и артерий с образованием артериальных аневризм. Формирование тромбов в сосудах наблюдается у $^1/_4$ больных, в том числе описаны случаи закупорки верхней или нижней полой вены, воротной и печеночных вен. Болезнь Бехчета является практически единственным заболеванием среди васкулитов, при котором развиваются смертельно опасные аневризмы артерий малого круга кровообращения.

18. Насколько часто развиваются неврологические проявления болезни Бехчета?

Головная боль (52 %)	Мозжечковая атаксия
Менингоэнцефалит (28 %)	Гемиплегия/парапарез
Параличи черепных нервов (16 %)	Псевдобульбарные параличи
Судорожные припадки (13 %)	Экстрапирамидные симптомы

Неврологическая симптоматика обостряется во время очередной волны язвенного поражения ротовой полости и наружных половых органов, суставного синдрома. Повреждение жизненно важных отделов ЦНС, как правило, развивается на поздних стадиях, спустя 1–7 лет от начала заболевания. Смертность от поражения ЦНС при болезни Бехчета достигает 41 %.

19. Какие изменения лабораторных показателей обычно наблюдаются при болезни Бехчета?

Лабораторные показатели при болезни Бехчета неспецифичны. Часто наблюдаются повышение содержания IgG, IgA, IgM, С-реактивного белка и α_2-глобулинов в сыворотке крови, лейкоцитоз и увеличение СОЭ. В ликворе повышается содержание белка и клеток (при наличии неврологической симптоматики). Эти изменения нередко обнаруживаются в активную фазу заболевания и, как правило, возвращаются к норме в период ремиссии.

20. Назовите основные причины смерти при болезни Бехчета.

- Поражение ЦНС.
- Поражение сосудов.
- Поражение кишечника (перфорации).
- Поражение легких (легочное кровотечение).
- Тяжелое поражение сердца.
- Смертность в первые пять лет составляет около 16 %.

21. Какой препарат следует применить в случае развития тяжелого менингоэнцефалита или увеита при болезни Бехчета?

При тяжелом поражении глаз или центральной нервной системы препаратом выбора является **хлорамбуцил**. Тем не менее недавно проведенные исследования показали, что слепота (острота зрения $\leqslant$ 20/200) развивалась у 75 % больных, несмотря на лечение хлорамбуцилом; при этом токсический эффект данного препарата в отношении половых желез наблюдался у всех леченных пациентов. Представленные результаты подтверждают, что риск длительного лечения хлорамбуцилом может превышать его лечебный эффект.

22. Какие лекарственные препараты эффективны для лечения поражений кожи и слизистых оболочек при синдроме Бехчета?

Колхицин (перорально) 0,5–0,6 мг 2–3 раза в день
Дапсон 100 мг/сут
Талидомид 100–400 мг/сут
Левамизол 150 мг/сут в течение трех дней каждые две недели

23. Какие иммуносупрессивные препараты эффективны для лечения тяжелых поражений глаз и ЦНС при болезни Бехчета?

Кортикостероиды
Перорально 1–2 мг/кг/сут
Внутривенно 1 г/сут в течение трех дней

Хлорамбуцил 0,1–0,2 мг/кг/сут
Азатиоприн 2,5 мг/кг/сут перорально
Циклофосфамид
 Внутривенно, 0,5–1,0 г/м^2 ежемесячно
 Перорально 1–2 мг/кг/сут
Циклоспорин 5–10 мг/кг/сут
Левамизол 150 мг перорально 2–3 раза в неделю
Метотрексат перорально 7,5–15 мг еженедельно
FK506 0,1 мг/кг/сут

24. Кем был Бехчет?

Хулуси Бехчет (Hulusi Behcet), турецкий дерматовенеролог, в 1937 г. описал симптомокомплекс, впоследствии получивший его имя, состоящий из сочетания язвенного стоматита, язвенного поражения половых органов и увеита и имеющий хроническое рецидивирующее течение.

25. Что такое MAGIC-синдром?

Хотя хондрит характерен для многих ревматических заболеваний, особенно часто наблюдается сочетание рецидивирующего полихондрита и болезни Бехчета. В 1985 г. Фирестейн (Firestein) и соавт. попытались объединить эти две нозологические формы, предложив термин "язвенное поражение рта и наружных половых органов с воспалением хряща" (**MAGIC**-синдром — "**M**outh **A**nd **G**enital ulceration with **I**nflamed **C**artilage").

Избранная литература

Chajek T., Fainaru M. Behçet's disease: Report of 41 cases and a review of the literature. Medicine, 54: 179–196, 1975.

Engelkens H. J. H., Stolz E. Genital ulcer disease. Int. J. Dermatol., 32: 169–181, 1993.

Firestein G. S., Gruber H. E., Weisman M. H. et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome: Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. Am. J. Med., 79: 65–72, 1985.

Friedman-Bimbaum R., Bergman R., Aizen E. Sensitivity and specificity of pathergy test results in Israeli patients with Behçet's disease. Cutis, 45: 261–264, 1990.

Hutton K. P., Rogers R. S.: Recurrent aphthous stomatitis. Dermatol. Clin., 5: 761–768, 1987.

International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet, 335: 1078–1080, 1990.

Jorizzo J. L. Behçet's disease. Neurol. Clin., 5: 427–440, 1987.

Nussenblatt R. B., Palestine A. G., Chan C-C. et al. Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's disease. Arthritis Rheum., 28: 671–679, 1985.

O'Duffy J. D., Robertson D. M., Goldstein N. P. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. Am. J. Med., 76: 75–84, 1984.

Sandier H. M., Randle H. W. Use of colchicine in Behçet's syndrome. Cutis, 37: 344–348, 1986.

Schreiner D.T., Jorizzo J. L. Behçet's disease and complex aphthosis. Dermatol. Clin., 5: 769–778, 1987.

Shimizu T., Ehriich G.E., Inaba G., Hayashi K. Behçet's disease (Behçet syndrome). Semin. Arthritis Rheum., 8: 223–260, 1979.

Tabbara K. F. Chlorambucil in Behçet's disease: A reappraisal. Ophthalmology, 90: 906–908, 1983.

ГЛАВА 37. РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ ПОЛИХОНДРИТ

Steven A. Older, M.D.

1. Дайте определение рецидивирующего полихондрита (РПХ).

Рецидивирующий полихондрит — это редкое системное заболевание с волнообразным течением, предположительно аутоиммунной природы, характеризующееся периодически возникающими обострениями воспалительного процесса в хрящевых тканях, приводящими к ее разрушению.

2. Кто болеет РПХ?

Национальность:	преимущественно белые люди (европеоиды).
Пол:	мужчины : женщины ≈ 1 : 1.
Возраст начала заболевания:	возрастной период 20–60 лет, пик заболеваемости наблюдается в четвертом десятилетии жизни.
Генетическая предрасположенность:	связь с HLA не установлена.

3. Кратко изложите гипотезы, объясняющие этиопатогенез заболевания.

Этиология РПХ неизвестна. Предполагается, что в основе его развития лежат аутоиммунные механизмы. Эта точка зрения подтверждается следующими наблюдениями:

1. Об участии клеточного иммунного ответа свидетельствует факт бласттрансформации лимфоцитов при контакте их с мукополисахаридами хрящевой ткани, а также миграция макрофагов в очаги воспаления.

2. Об участии гуморального иммунного ответа свидетельствует обнаружение у больных, страдающих РПХ, антител к коллагену II типа и циркулирующих иммунных комплексов.

В обоих случаях степень иммунного ответа соответствует выраженности клинических проявлений заболевания.

Провоцирующий фактор (инфекционный, токсический, иммунологический) пока не установлен. Тем не менее под влиянием некоего стимула лимфоциты и макрофаги активируются и начинают вырабатывать медиаторы, которые, в свою очередь, индуцируют высвобождение лизосомальных ферментов, в том числе протеаз. В результате воспалительной реакции происходит разрушение хрящевой ткани, что стимулирует репаративную функцию фибробластов и хондроцитов в очаге поражения и ведет к образованию грануляционной ткани и фиброзу.

4. Опишите гистологическую картину РПХ.

Гистологическая картина пораженной хрящевой ткани одинакова вне зависимости от локализации и высокоспецифична для данного заболевания.

- Хрящевой матрикс, в норме имеющий базофильную реакцию (синюю), становится ацидофильным (розовым) при окрашивании препарата гематоксилином и эозином.
- Инфильтрат, состоящий из клеток воспаления (вначале появляются полиморфно-ядерные лейкоциты, спустя некоторое время преобладают лимфо-

циты и плазматические клетки) и проникающий вглубь хрящевой ткани с периферии.

- Рост грануляционной ткани и фиброз развиваются рядом с воспалительными клеточными инфильтратами, что нередко ведет к секвестрации фрагментов хряща.
- С помощью электронной микроскопии обнаруживается увеличение количества липидов и лизосом в хондроцитах.

5. Перечислите диагностические критерии РПХ, разработанные Мак-Адамом в 1976 г.

- Рецидивирующий хондрит обеих ушных раковин.
- Неэрозивный воспалительный полиартрит.
- Хондрит хрящей носа.
- Воспаление тканей глазного яблока, в том числе конъюнктивит, кератит, склерит/эписклерит и/или увеит.
- Хондрит с локализацией в хрящах гортани и/или трахеи.
- Повреждение улитки и/или вестибулярного аппарата, проявляющееся нейросенсорной тугоухостью, шумом в ушах и/или головокружениями.

Для установления диагноза РПХ необходимо наличие трех или более диагностических критериев.

6. Поражение каких органов и систем наблюдается на ранних и поздних стадиях заболевания?

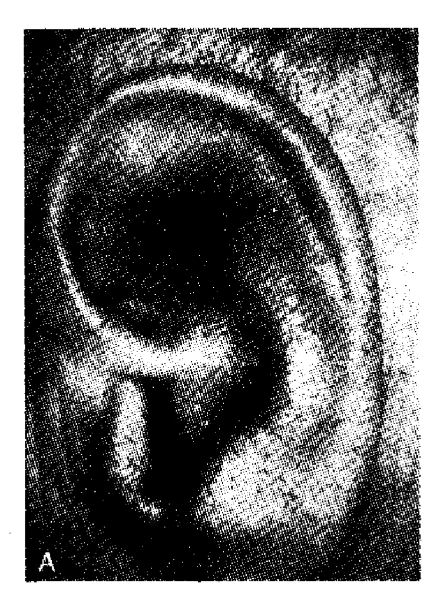
Клинические проявления рецидивирующего полихондрита

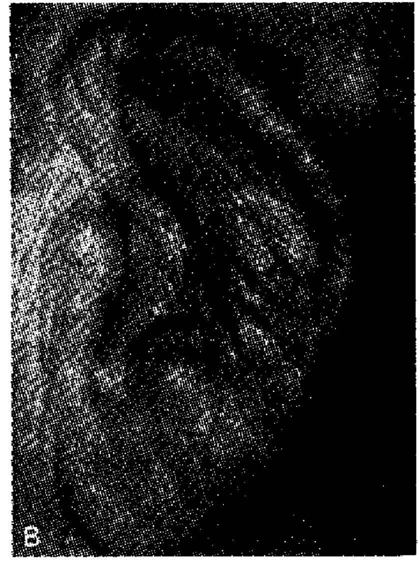
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	РАННЯЯ СТАДИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (%)	ПОЗДНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ (%)
Хондрит ушных раковин	26	89
Артрит	23	81
Хондрит хрящей носа	13	72
Воспаление тканей глаз	14	65
Поражение дыхательной системы	14	56
Расстройства слуха и равновесия	6	46
Смешанные нарушения	6	—
Поражение сердечно-сосудистой системы	—	24
Поражение кожи	—	17

Из: McAdam L. P., O'Hanlan M. A., Bluestone R. et al. Relapsing polychondritis: Survival and predictive role of early disease manifestations. Ann. Intern. Med., 104: 74–76, 1986.

7. Расскажите о клинических проявлениях и возможных осложнениях хондрита хрящей носа и ушных раковин.

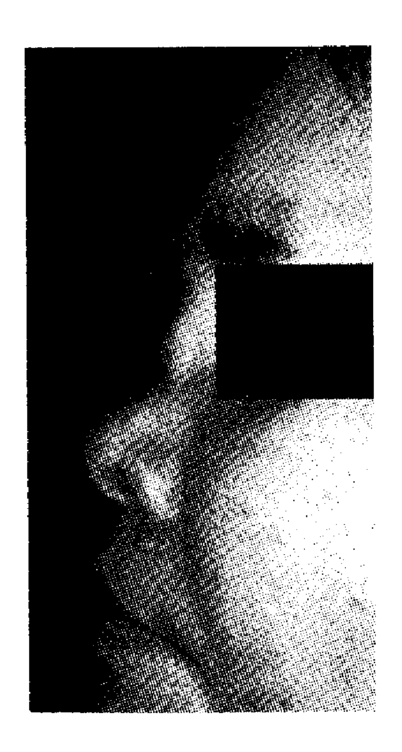
Хондрит ушных раковин является наиболее частым и типичным клиническим признаком РПХ. Как правило, он развивается остро: появляется жгучая боль в ушных раковинах, они становится горячими на ощупь, отечными и приобретают пурпурно-красный цвет (см. рисунок А). Поражается только хрящевая часть ушных раковин, поэтому мочки всегда остаются интактными. Такие обострения длятся от нескольких дней до недель. После одного или многих обострений наружное ухо теряет свою форму вследствие разрушения хряща в процессе воспаления. Ухо становится дряблым, отвисшим, бесформенным; другое его название — "ухо в виде цветной капусты".





А. Ранние проявления хондрита ушной раковины. **В.** Разрушение хрящевой ткани ушной раковины у больного РПХ. (Из: Revised Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, copyright 1991; с разрешения American College of Rheumatology.)

Хондрит хрящей носа развивается остро, возникает болезненное чувство распирания в области переносицы. Обострение воспалительных процессов часто сопровождается носовыми кровотечениями. Рецидивирует реже, чем хондрит ушных раковин, однако даже при отсутствии клинических признаков воспаления может произойти распад хряща с развитием "седловидной" деформации носа (см. рисунок ниже).



Седловидная деформация носа вследствие разрушения носовой перегородки. (Из: Revised Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, copyright 1991; с разрешения American College of Rheumatology.)

8. Опишите проявления артрита при РПХ.

Как правило, артрит при РПХ характеризуется олиго- или полиартикулярным асимметричным неэрозивным поражением суставов воспалительной этиологии. Преимущественно поражаются крупные суставы, а также грудино-ключичные сочленения, хрящи ребер и угол грудины. При вовлечении в процесс мелких суставов кистей и стоп РПХ необходимо дифференцировать с серонегативным ревматоидным артри-

том. Описаны случаи расплавления хряща в местах соединения ребер с грудиной — грудная клетка при этом становится "разболтанной".

9. Опишите поражение глаз при РПХ.

При РПХ может возникнуть поражение любой структуры глазного яблока и окружающих тканей. Чаще всего отмечаются эписклерит, конъюнктивит и увеит. Как осложнения заболевания, развиваются катаракты, неврит зрительного нерва, кератит, проптоз (выбухание глазного яблока вперед и вниз), изъязвление и истончение роговицы, а также параличи глазодвигательных мышц. Описаны случаи снижения остроты зрения вплоть до слепоты.

10. Расскажите о поражении респираторного тракта при РПХ: как оно развивается, какие клинические проявления наблюдаются и какие могут возникнуть осложнения?

На ранних стадиях заболевания поражаются хрящи гортани и трахеи, со временем в процесс вовлекаются бронхи первого и второго порядка. При умеренной активности протекания заболевания наблюдаются болезненность при глотании, охриплость голоса и сухой кашель. В тяжелых случаях отек гортани и надгортанника могут привести к одышке, стридорозному дыханию, приступам удушья или дыхательной недостаточности, требующей проведения неотложной трахеостомии. Воспалительные процессы в дыхательных путях, периодически обостряющиеся или персистирующие, ведут или к стенозу трахеи, или к динамическому спадению дыхательных путей вследствие расплавления хрящевых колец трахеи и бронхов. Разболтанность грудной клетки затрудняет поступление воздуха в легкие. Кроме того, инфекционные заболевания дыхательных путей осложняют не только течение заболевания, но и диагностику.

11. Какие вестибулярные и слуховые нарушения наблюдаются при РПХ?

Поражение органа слуха и равновесия проявляется снижением слуха, шумом в ушах, головокружениями, чувством заложенности уха (из-за серозного отита среднего уха). Кондуктивная потеря слуха развивается вследствие воспалительного отека или разрушения хряща ушной раковины, наружного слухового канала и/или евстахиевых труб. Сенсоневральная потеря слуха обусловлена воспалением внутренней слуховой артерии.

12. Какие еще клинические проявления наблюдаются при РПХ?

Более чем в 30 % случаев наблюдается **васкулит**, причем поражаются разные по калибру сосуды — от капилляров (лейкоцитокластический васкулит) до крупных артерий (аортит).

Различные проявления со стороны **нервной системы**, в том числе нейропатии черепных нервов (вторая, шестая, седьмая, восьмая пары), головные боли, судорожные припадки, энцефалопатия, гемиплегия и атаксия.

Поражение **кожи** проявляется алопецией, неправильным ростом ногтей и гиперпигментацией кожи после стихания проявлений лейкоцитокластического васкулита.

13. Опишите поражения сердца при РПХ.

Наиболее часто развивается аортальная недостаточность, что представляется самым серьезным осложнением РПХ после поражения респираторного тракта. Она, как правило, сопровождается расширением корня аорты, что отличает ее от аортальной недостаточности при других ревматических заболеваниях (см. таблицу). Реже наблюдаются перикардиты, аритмии и нарушения проводящей системы сердца.

Заболевания, сопровождающиеся аортальной недостаточностью

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС	ЗАБОЛЕВАНИЯ
Вальвулит	Ревматизм (ревматическая лихорадка) Ревматоидный артрит Анкилозирующий спондилит[1] Эндокардит Синдром Рейтера[1] Синдром Бехчета[1]
Врожденная патология	Двустворчатый аортальный клапан
Дилатация клапанного кольца	Синдром Марфана Сифилис Рецидивирующий полихондрит Расслаивающая аневризма аорты Идиопатическое поражение

[1] Наблюдается также дилатация клапанного кольца.

Из: Trentham D. E. Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993; с разрешения.

14. Какие лабораторные показатели подтверждают диагноз РПХ?

Лабораторные данные при РПХ неспецифичны и отражают течение воспалительного процесса: повышение СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, хроническая анемия и увеличение содержания α- и γ-глобулинов в сыворотке крови. Могут выявляться низкие титры ревматоидного фактора и антинуклеарных антител.

15. Какие изменения на рентгенограммах выявляются при РПХ?

На рентгенограммах мягких тканей шеи может наблюдаться сужение воздушного столба в трахее, что свидетельствует о ее стенозе. Томография и компьютерная томография позволяют более точно определить степень сужения трахеи (см. рисунок). Рецидивирующее воспаление ушных раковин приводит к отложению кальция в хрящевом матриксе. Этот признак иногда встречается и при других состояниях, особенно после отморожения. На рентгенограммах суставов нередко выявляются признаки, характерные для ревматоидного артрита: периартикулярный остеопороз, сужение суставной щели и эрозии.



На томограмме трахеи больного, страдающего РПХ, видны отек подсвязочного пространства и сужение трахеи (*стрелки*). Такой же симптом "шпиля" наблюдается у детей с крупом. (Из: Revised Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, copyright 1991; с разрешения American College of Rheumatology.)

16. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику РПХ?

Седловидная деформация носа наблюдается при сифилисе и синдроме Вегенера. При других заболеваниях, вызывающих разрушение хряща (инфекционном перихондрите, отморожениях и срединной гранулеме), процесс, как правило, очаговый, нет мультифокального поражения хряща. При врожденной дегенеративной хондропатии, недавно описанном заболевании с аутосомно-доминантным типом наследования, имеют место мукоидная дегенерация щитовидного и перстневидного хрящей, врожденная седловидная деформация носа и стенозы гортани, развивающиеся в 9–12 лет.

17. С какими заболеваниями часто сочетается РПХ?

Описано несколько заболеваний соединительной ткани сочетающихся с РПХ, в том числе системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, спондилоартропатия и системные васкулиты (наиболее часто). Как правило, РПХ развивается на фоне уже имеющегося ЗСТ. Проявления ЗСТ могут быть сходными или же превалировать над симптомами РПХ, что подтверждает сходство механизмов патогенеза этих заболеваний.

18. Какие показатели используются для оценки степени активности заболевания и повреждения хрящевой ткани у больных, страдающих РПХ?

У большинства больных точным показателем активности заболевания является скорость оседания эритроцитов. Нарушения функции различных органов выявляются с помощью рентгенографии, как было показано ранее, также применяются и исследование функции внешнего дыхания для выявления степени поражения дыхательных путей и эхокардиография с целью выявления и оценки динамики поражения клапанов сердца.

19. Какие препараты используются для лечения РПХ?

Основными препаратами для лечения РПХ являются глюкокортикоиды. В периоде активного течения заболевания их назначают в дозе 20–60 мг/сут до достижения ремиссии. При отсутствии признаков улучшения или невозможности снизить дозу глюкокортикоидов до безопасной поддерживающей необходимо включить в схему лечения цитостатики ("стероидсберегающие" препараты). В этом случае используются метотрексат, азатиоприн, гидроксихлорохин и циклофосфамид. Успешно в лечении больных РПХ применяется дапсон — препарат, подавляющий лизосомальную активность полиморфно-ядерных лейкоцитов.

20. Используются ли хирургические методы лечения больных, страдающих РПХ?

Хирургические вмешательства показаны при поражении дыхательных путей или сердца. Больным со стенозами дыхательных путей часто требуется проведение трахеостомии. При стенозе трахеи или трахеомаляции иногда выполняется резекция пораженных участков. Описано установление стента в бронхи для предотвращения динамического спадения дыхательных путей. При аортальной недостаточности выполняется протезирование клапана, а при образовании аневризмы аорты — протезирование аорты.

Пластические операции по поводу седловидной деформации носа проводить не рекомендуется, так как обычно разрушение хрящей носа с его деформированием продолжается и после операции.

21. Каков прогноз у больных с РПХ?

Крупное исследование, проведенное в клинике Мейо, показало, что в группе из 112 пациентов 5-летняя выживаемость составила 74 %, а 10-летняя — 55 %. Основными причинами смерти были инфекционные заболевания и системный васкулит. 15 % больных умерли от поражения дыхательных путей и сердца. Плохими прогностическими факторами являются сопутствующий васкулит и рано возникающая седловидная деформация носа у молодых пациентов и развитие анемии у людей пожилого возраста.

Избранная литература

Cohen P.R., Rapini R. P. Relapsing polychondritis. Int. J. Dermatol., 25: 280–285, 1986.

Eng J., Sabanathan S. Airway complications in relapsing polychondritis. Ann. Thorac. Surg., 51: 686–692, 1991.

Herman J. H. Polychondritis. Curr. Opin. Rheumatol., 3: 28–31, 1991.

Isaak B. L., Liesegang T. J., Michet C. J. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. Ophthalmology, 93: 681–689, 1986.

McAdam L. P., O'Hanlan M. A., Bluestone R., Pearson C. M. Relapsing polyehondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. Medicine, 55: 193–215, 1976.

Michet C. J., McKenna C. H., Luthra H. S., O'Fallen W. M. Relapsing polychondritis: Survival and predictive role of early disease manifestations. Ann. Intern. Med., 104: 74–76, 1986.

Michet C. J. Vasculitis and relapsing polychondritis. Rheum. Dis. Clin., 16: 441–444, 1990.

Trentharn D. E. Relapsing polychondritis. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

VI. Серонегативные спондилоартропатии

В каком бедре у вас теперь прострел?
Уильям Шекспир (1564–1616),
"Мера за меру", действие I

ГЛАВА 38. АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

Robert W. Janson, M.D.

1. Что такое анкилозирующий спондилит? Каково происхождение этого термина?
Анкилозирующий спондилит — это хроническое системное воспалительное заболевание, поражающее крестцово-подвздошные суставы, позвоночник и нередко — периферические суставы. Сакроилеит является характерным признаком болезни. Название заболевания имеет греческие корни: *ankylos*, что означает "изогнутый" (*ankylosis* — срастание суставных поверхностей), и *spondylos*, что означает позвонок.

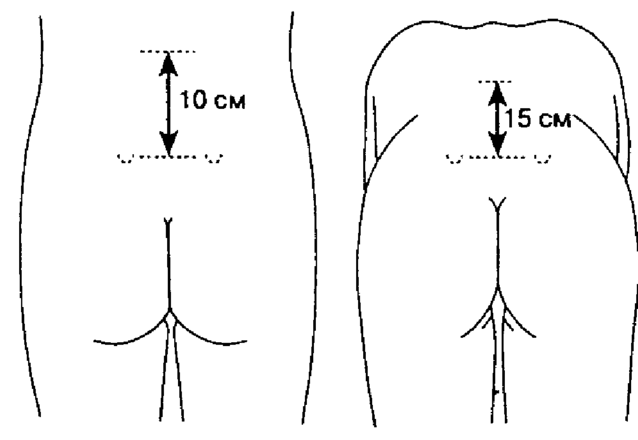
2. Под какими эпонимами известен анкилозирующий спондилит?
Его также называют болезнью Мари–Штрюмпелля (Marie–Strümpell) или болезнью Бехтерева в честь врачей, внесших свой вклад в клиническое описание заболевания в конце XIX в.

3. Дайте клиническую характеристику АС.
Клинические проявления АС обычно развиваются в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте, начало заболевания после 40 лет отмечается редко. Частота встречаемости выше у мужчин, чем у женщин (3 : 1), но диагностировать АС обычно труднее у женщин вследствие меньшей выраженности клинических проявлений и, возможно, более медленного развития рентгенологических изменений. Больные предъявляют жалобы на боль в спине с длительной утренней и зачастую ночной скованностью, которая уменьшается при движениях и выполнении упражнений. При объективном обследовании выявляются болезненность крестцово-подвздошных суставов, ограничение движений в позвоночнике и иногда — уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки вследствие поражения реберно-позвоночных суставов.

4. Опишите шесть приемов, используемых при объективном обследовании для определения болезненности крестцово-подвздошных суставов и прогрессирования изменений в позвоночнике при АС.

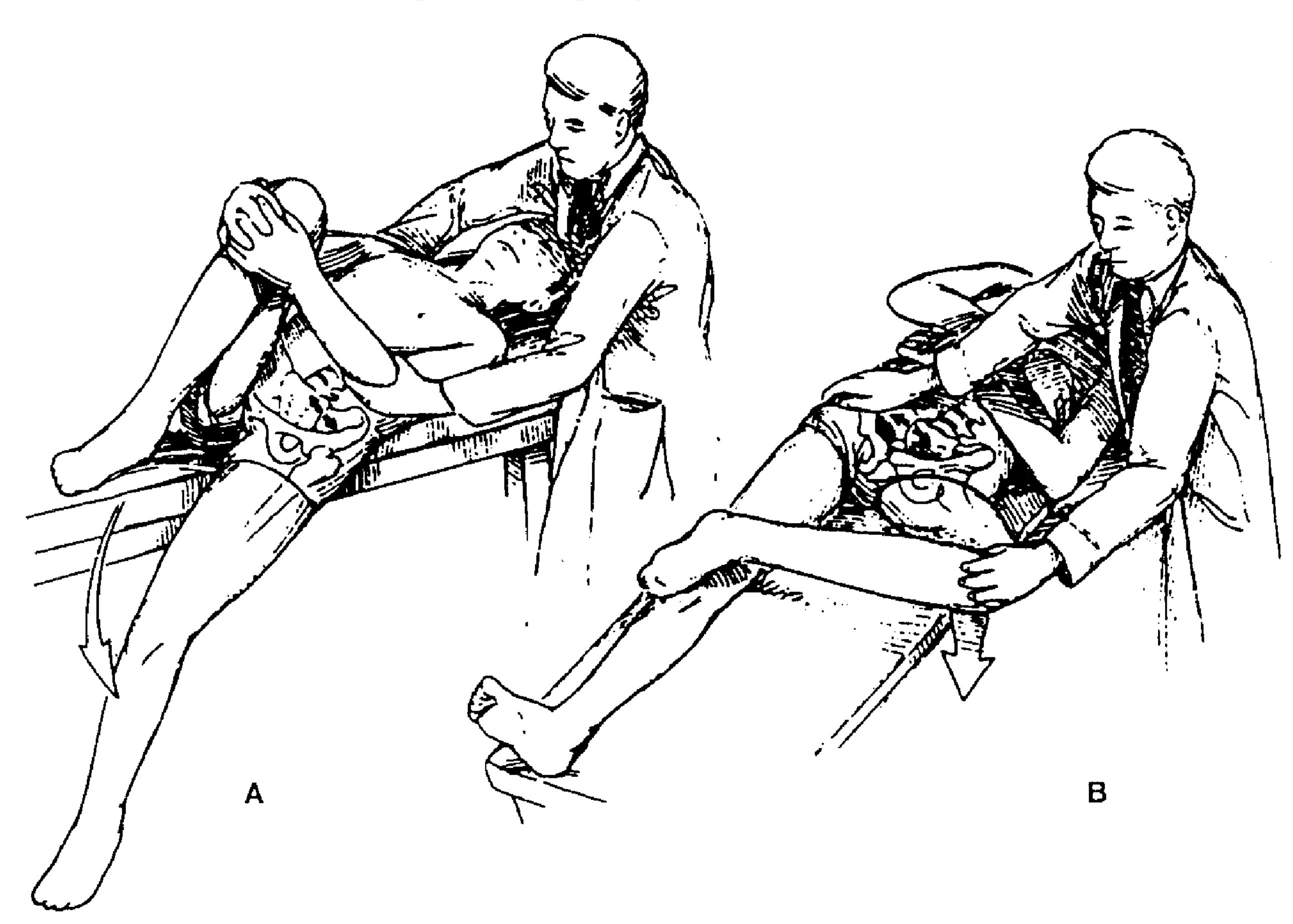
- **Тест на приведение затылка к стене.** Оценивает подвижность в шейном отделе позвоночника.
- **Дыхательная экскурсия грудной клетки.** При измерении в четвертом межреберье в норме увеличение диаметра грудной клетки на вдохе приблизительно 5 см.
- **Симптом (тест) Шобера.** Выявляет нарушение сгибания вперед в поясничном отделе позвоночника. Поставьте одну точку на уровне задневерхней ости подвздошной кости, а другую на 10 см выше первой по срединной линии. При мак-

симальном наклоне вперед с выпрямленными коленями расстояние должно увеличиться от 10 до по меньшей мере 15 см (см. рисунок).



Тест Шобера

- **Симптом тазовой компрессии.** В положении исследуемого на боку производится сдавление таза, что вызывает боль в области крестцово-подвздошных суставов.
- **Симптом Генслена.** В положении лежа на спине одна нога больного свисает с кровати, больной приводит другую ногу к грудной клетке. Этот прием должен вызвать боль в области крестцово-подвздошного сустава на стороне свисающей ноги (см. рисунок).
- **Симптом Патрика.** Пятка больного находится на колене другой ноги. Давление вниз на согнутое колено с приведением бедра в положение сгибания (*f*lexion), отведения (*ab*duction) и наружной ротации (*e*xternal *r*otation) (FABER) должно вызвать боль в области крестцово-подвздошного сустава на противоположной стороне (см. рисунок).



Симптомы Генслена (**А**) и Патрика (**В**)

5. Какие данные анамнеза и объективного обследования помогают отличить боль в пояснице воспалительного характера при АС от таковой механического характера?

Дифференциальная диагностика боли в пояснице

	ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ХАРАКТЕРА	МЕХАНИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА
Возраст появления	< 40 лет	Любой возраст
Тип начала	Постепенное	Острое
Длительность симптомов	> 3 мес	< 4 нед
Утренняя скованность	> 60 мин	< 30 мин
Ночная боль	Часто	Отсутствует
Эффект упражнений	Улучшение	Ухудшение
Болезненность крестцово-подвздошных суставов	Часто	Отсутствует
Движения в позвоночнике	Нарушены во все стороны	Нарушение сгибания
Дыхательная экскурсия грудной клетки	Часто снижена	В норме
Неврологические нарушения	Редко	Возможны

6. Что такое энтезис? Как это образование затрагивается при АС?

Энтезис — это место прикрепления связки, сухожилия или суставной капсулы к кости. При АС энтезис поражается на начальных стадиях воспалительного процесса, что приводит к образованию новой кости или фиброзу. Локализация энтезопатии при АС включает: крестцово-подвздошные суставы, связочный аппарат межпозвоночных дисков, соединение рукоятки с телом грудины, лобковый симфиз, область прикрепления связок к остистым отросткам, гребни подвздошной кости, вертелы бедренной кости, надколенники, ключицы и пяточные кости (ахиллов тендинит или подошвенный фасциит), а также капсулы и внутрикапсулярные связки больших синовиальных суставов.

7. Какие из периферических суставов наиболее часто поражаются при АС?

Тазобедренные и плечевые суставы. Редко развивается артрит грудино-ключичных, височно-нижнечелюстных, перстнечерпаловидных суставов и лобкового симфиза. Периферический артрит возникает приблизительно у 30 % больных АС.

8. Каковы внескелетные проявления АС?

Запомнить их помогает аббревиатура из первых букв названия заболевания:

- **A** — Aortic insufficiency, ascending aortitis — аортальная недостаточность, восходящий аортит и другие кардиологические проявления, такие как нарушения проводимости, диастолическая дисфункция и перикардит (10 % больных);
- **N** — Neurologic — неврологические: подвывих в атланто-аксиальном соединении и синдром “конского хвоста”;
- **K** — Kidney — почки: вторичный амилоидоз и хронический простатит;
- **S** — Spine — позвоночник: переломы в шейном отделе, спинальный стеноз;
- **P** — Pulmonary — легочные: фиброз верхней доли, рестриктивные изменения;
- **O** — Ocular — глазные: передний увеит (25–30 % больных);
- **N** — Nephropathy — нефропатия (IgA);
- **D** — Discitis or spondylodiscitis — дисцит или спондилодисцит (симптом Андерсена [Andersson]).

Кроме того, у 30–60 % больных развивается бессимптомный микроскопический колит с локализацией поражений в терминальном отделе тонкой кишки и в толстой кишке.

9. Какие антигены гистосовместимости системы HLA связаны с АС? Зависит ли эта ассоциация от расовой принадлежности?

HLA-B27 выявляется по меньшей мере у 90 % лиц белой расы с АС и у меньшего количества больных АС других рас. Различия отчасти объясняются меньшей распространенностью HLA-B27 у лиц небелой расы (1 % у здорового населения Африки и Азии, 3 % у здоровых темнокожих Северной Америки и 8 % у здоровых белых). В результате распространенность АС значительно ниже в небелой популяции.

10. Какова распространенность АС у лиц, позитивных по HLA-B27-антигену? У лиц, позитивных по HLA-B27-антигену и имеющих родственника с АС?

Два процента лиц, позитивных по HLA-B27, заболевают АС. Среди лиц, позитивных по HLA-B27 и имеющих родственника с АС, заболеваемость достигает 15–20 %.

11. Каковы показания к тестированию на HLA-B27-антиген?

В большинстве случаев диагноз АС ставится на основании анамнеза, данных объективного обследования и наличия признаков сакроилеита на рентгенограммах, что устраняет необходимость тестирования на HLA-B27. При болях в пояснице воспалительного характера и отрицательных результатах рентгенологического исследования определение HLA-B27-статуса пациента может оказаться полезным.

12. Каковы представления о роли HLA-B27 в патогенезе АС?

Считается, что инфекция неизвестным микроорганизмом или воздействие неизвестного антигена у лиц с генетической предрасположенностью (HLA-B27+) приводит к клинической экспрессии АС.

- Артритогенный ответ может быть обусловлен связыванием специфических микробных белков с HLA-B27 и последующей их презентацией CD8+ (цитотоксическим) Т-клеткам.
- Индукция аутореактивности к собственным антигенам может происходить по механизму "молекулярной мимикрии" между последовательностями, или эпитопами, инфекционного агента или антигена и частью молекулы HLA-B27.
- Эндогенный HLA-B27 может быть самостоятельным источником антигенного белка, что приводит к индукции аутоиммунного ответа.
- HLA-B27 способен функционировать на уровне вилочковой железы, участвуя в отборе специфических CD8+ Т-клеток, которые вызывают артритогенный ответ под воздействием определенных микробных возбудителей.
- HLA-B27 может оказаться лишь маркером гена предрасположенности к заболеванию, сцепленному с HLA-B27.

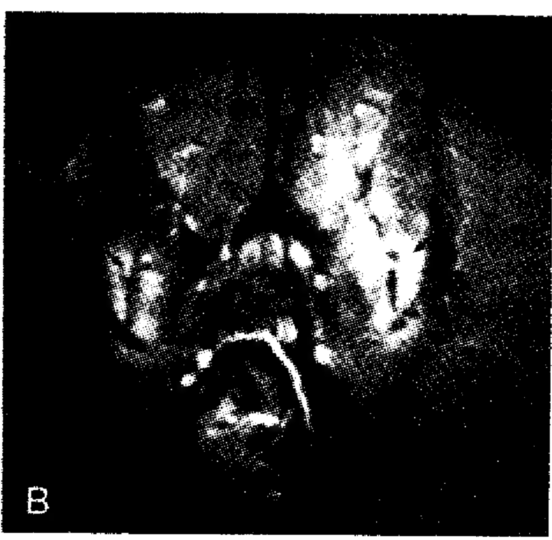
О потенциальной роли HLA-B27 в патогенезе АС также свидетельствует тот факт, что у трансгенных крыс, экспрессирующих HLA-B27-ген, развивается воспалительное заболевание, напоминающее спондилоартропатию с артритом осевых и периферических суставов.

13. Опишите типичную рентгенологическую картину при АС.

Рентгенологические изменения при АС выявляются преимущественно в осевом скелете (крестцово-подвздошные, дугоотростчатые, дисковертебральные и реберно-позвоночные сочленения), а также зоны энтезопатии ("усики" новообразованной кости

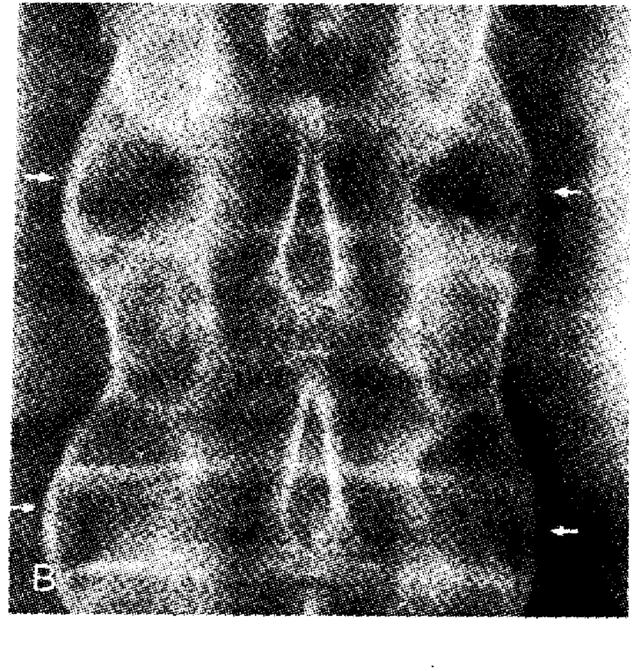
гребней подвздошных костей, бугристости седалищных костей, вертелов бедренных костей, пяточных костей и остистых отростков позвонков). Сакроилеит, как правило, двусторонний и симметричный и на начальных стадиях поражает нижние $^2/_3$ крестцово-подвздошных суставов, имеющие синовиальную выстилку (см. рисунок). Прогрессирование эрозивных изменений приводит к "псевдорасширению" суставной щели с явлениями остеосклероза, что в дальнейшем сменяется полным костным анкилозом или срастанием суставных поверхностей. На ранних стадиях сакроилеита, когда стандартные рентгенограммы не выявляют патологии, магнитно-резонансное исследование позволяет обнаружить воспалительные изменения и отек.





А. Рентгенограмма костей таза с признаками двустороннего сакроилеита. **В.** МРИ крестцово-подвздошных суставов с признаками отека (*стрелки*) вследствие развития воспалительного процесса





А. Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника в боковой проекции, выявляющая квадратизацию передних отделов позвонков (*стрелки*). **В.** Рентгенограмма позвоночника в прямой проекции, показывающая двусторонние тонкие краевые синдесмофиты (*стрелки*)

Воспалительный процесс в позвоночнике сопровождается давлением фиброзного кольца межпозвоночных дисков на углы тел позвонков, что приводит сначала к появлению симптома "блестящих углов", а затем к "квадратизации" тел позвонков (см. рисунок). Постепенная оссификация поверхностных слоев фиброзного кольца заканчивается формированием межпозвоночных костных мостиков, называемых **синдесмофитами**. Анкилоз дугоотростчатых суставов и кальциноз связок позвоночника, а также образование синдесмофитов с обеих сторон могут привести к полному срастанию позвонков, придавая позвоночнику вид "бамбуковой палки".

14. Что такое конденсационный остеит подвздошной кости (*osteitis condensans ilii*)?

Это бессимптомное заболевание, возникающее у много раз рожавших молодых женщин, характеризуется наличием (по данным рентгенографии) треугольных участков плотной склерозированной костной ткани только на стороне подвздошной кости и в непосредственной близости к нижней половине крестцово-подвздошных суставов. Данное состояние носит доброкачественный характер, не является формой АС и не связано с HLA-B27-статусом.

15. Чем различаются АС и диффузный идиопатический гиперостоз скелета?

Диффузный идиопатический гиперостоз скелета (ДИГС, болезнь Форестье [Forestier]) — это невоспалительное заболевание, поражающее мужчин в возрасте старше 50 лет. Оно характеризуется медленно прогрессирующим гиперостозом (разрастанием новой кости), оссификацией передней продольной связки на протяжении как минимум четырех смежных позвонков и неэрозивной энтезопатией (костные "усики"). При этом заболевании отсутствуют сакроилеит, анкилоз дугоотростчатых суставов и связь с HLA-B27. Остеофиты при ДИГС, как правило, образуются на правой стороне позвоночного столба, противоположной сердцу. На рентгенограммах позвоночника в боковой проекции выявляется полоса просветления между кальцифицированной передней продольной связкой и передней поверхностью тел позвонков.

16. Назовите другие причины появления рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах.

Воспалительные: спондилоартропатии, инфекции (бактериальные, грибковые, микобактериальные).

Травматические: перелом, остеоартроз, конденсационный остеит подвздошной кости.

Генерализованные заболевания: подагра, гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, параплегия, метастазы опухоли.

17. Какие рентгенологические позиции используются для визуализации крестцово-подвздошных суставов?

Рентгенограммы костей таза в **прямой** проекции часто оказывается достаточно для оценки состояния нижней части крестцово-подвздошных суставов. В проекции **Фергюсона** (прямая проекция с камерой под углом 25–30° в головном направлении) крестец не перекрывает подвздошную кость, что позволяет полностью визуализировать крестцово-подвздошные суставы. Позицию можно узнать по характерному перекрыванию крестца лобковым симфизом.

18. Как протекает АС?

Течение заболевания бывает различным, но в большинстве случаев отмечается удовлетворительный в функциональном отношении исход с сохранением трудоспособ-

ности. К факторам, оказывающим влияние на общий прогноз, относятся анкилоз шейного отдела позвоночника, поражение тазобедренных суставов, увеит, фиброз легких и постоянно повышенная СОЭ. Продолжительность жизни больных с нетяжелым АС обычно не уменьшается.

19. Какие лекарственные средства используются для лечения АС?

Тактика лечения в большинстве случает заключается в подавлении симптомов воспаления и выполнении пациентами упражнений лечебной физкультуры с целью уменьшения деформаций и восстановления трудоспособности; но излечения АС достичь не удается. Применяются следующие лекарственные средства.

Нестероидные противовоспалительные средства. Наиболее часто при АС используют индометацин; выбор других НПВС определяется их переносимостью и эффективностью. Простые аналгетики могут быть добавлены для усиления обезболивающего эффекта, но они не должны рассматриваться как первичные средства терапии.

Лекарственные средства второй линии. Сульфасалазин (3 г/сут) эффективен на ранней стадии прогрессирующего заболевания с артритом периферических суставов. Терапия метотрексатом в малых дозах, хотя и недостаточно изучена, иногда эффективна у больных с выраженным поражением периферических суставов.

Кортикостероиды. Прием кортикостероидов внутрь *не* оказывает влияния на костно-мышечные проявления АС. Местное введение кортикостероидов помогает в лечении энтезопатий и резистентного периферического синовита.

20. Как используются физиотерапевтические методы лечения при АС?

Для сохранения правильной позы и нормальной дыхательной экскурсии грудной клетки, а также профилактики деформаций необходимы ежедневные упражнения. Гидротерапия (плавание) — оптимальный метод лечебной физкультуры. Больные должны спать либо на плотных матрасах на спине, либо без подушки на животе, что снижает прогрессирование деформации. С учетом развивающегося уменьшения объема дыхательных движений и фиброза верхушек легких курение противопоказано.

21. Когда при АС возникают показания к хирургическому лечению?

Показаниями к протезированию тазобедренного сустава являются сильная боль и ограничение подвижности. У отдельных пациентов возникает необходимость в клиновидной остеотомии позвоночника для коррекции выраженного кифоза, однако при этой операции существует опасность повреждения нервных структур. В случае поражения сердца при АС иногда требуется протезирование аортального клапана или установка кардиостимулятора.

Избранная литература

Bouchea D. K., Sundstrom W. R. The pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. Semin. Arthritis Rheum., 18: 277–281, 1989.

Cohen M. D., Ginsburg W. W. Late-onset peripheral joint disease in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 41: 574–578, 1982.

Dihlmann W., Delling G. Disco-vertebral destructive lesions (so-called Andersson lesions) associated with ankylosing spondylitis. Skeletal Radiol., 3: 10–16, 1978.

Escalante A. Ankylosing spondylitis. A common cause of low back pain. Postgrad. Med., 94 (1): 153–160, 1993.

Forrester D. M. Imaging of the sacroiliac joints. Radiol. Clin. North Am., 28: 1055–1072, 1990.

Gran J. T., Husby G. Ankylosing spondylitis in women. Semin. Arthritis Rheum., 19: 303–312, 1990.

Gran J. T., Husby G. The epidemiology of ankylosing spondylitis. Semin. Arthritis Rheum., 22: 319–334, 1993.

Hunter T. The spinal complications of ankylosing spondylitis. Semin. Arthritis Rheum., 19: 172–182, 1989.

Khan M. A. Ankylosing spondylitis. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 154–158.

Khan M. A. Spondyloarthropathies: Ankylosing spondylitis: clinical features. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994, 3.25.1–3.26.6.

O'Neill T. W., Breshnihan B. The heart in ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., 51: 705–706, 1992.

ГЛАВА 39. АРТРИТЫ ПРИ БОЛЕЗНЯХ КИШЕЧНИКА

Sterling West, M.D.

1. При каких болезнях кишечника имеет место воспалительный процесс в суставах?

- Идиопатическое воспалительное заболевание кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) и воспалительный процесс в сумках.
- Микроскопический колит и коллагеновый колит.
- Инфекционный гастроэнтерит.
- Болезнь Уиппла.
- Энтеропатия вследствие сенсибилизации к глютену (целиакия).
- Артрит при обходных шунтах кишечника.

2. Как часто при идиопатических воспалительных болезнях кишечника возникает артрит периферических суставов и/или суставов позвоночника?

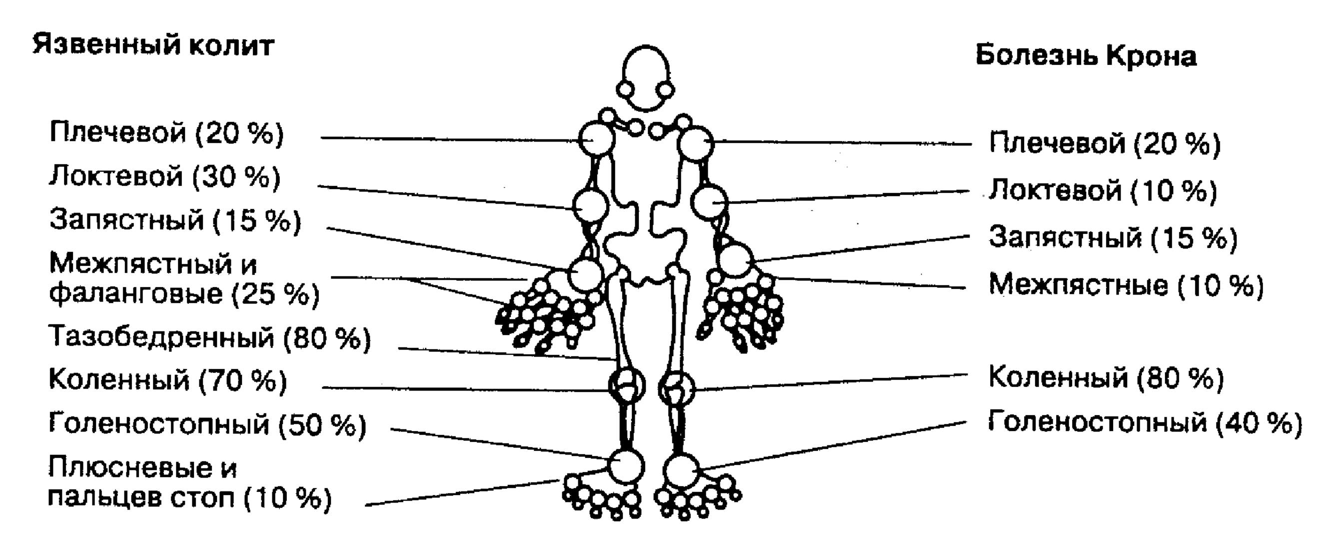
	ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ (%)	БОЛЕЗНЬ КРОНА (%)
Артрит периферических суставов	10	20
Сакроилеит	15	15
Сакроилеит/спондилит	5	5

3. Охарактеризуйте клинически периферический артрит, связанный с идиопатическим воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК).

Артрит отмечается с одинаковой частотой у мужчин и женщин; у детей суставы поражаются так же часто, как и у взрослых. Артрит, как правило, начинается остро, носит мигрирующий, асимметричный и олигосуставной (с поражением менее 5 суставов) характер. При исследовании синовиальной жидкости выявляется воспалительный

характер (содержание лейкоцитов до 50 000/мм^3 с преобладанием нейтрофилов). Исследование на кристаллы и посев отрицательные. В большинстве случаев явления артрита затухают через 1–2 мес, не оставляя рентгенологических изменений или деформаций.

4. Какие суставы наиболее часто поражаются при неспецифическом язвенном колите (НЯК) и болезни Крона?



Поражение суставов верхней конечности и мелких суставов отмечается чаще при НЯК, чем при болезни Крона. При обоих заболеваниях артрит преимущественно затрагивает коленный и голеностопный суставы.

5. Какие другие внекишечные проявления сопутствуют идиопатическому ВЗК и периферическому артриту?

P — Pyoderma gangrenosum, гангренозная пиодермия (< 5 %);
A — Aphthous stomatitis, афтозный стоматит (< 10 %);
I — Inflammatory eye disease, воспалительное поражение глаз (острый передний увеит) (5–15 %);
N — Nodosum (erythema), узловатая эритема (< 10 %).

6. Существует ли корреляция между распространенностью и активностью ВЗК и активностью периферического артрита?

Артрит периферических суставов у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона развивается чаще при распространенном поражении толстого кишечника. Преимущественно артрит отмечается в первые годы после начала заболевания кишечника. В 60–70 % случаев артрит возникает при обострениях кишечной патологии, но иногда он предшествует симптомам ВЗК, особенно у детей с болезнью Крона. Следовательно, отсутствие проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта и даже отрицательный результат исследования на скрытую кровь не исключают возможность латентно протекающей болезни Крона у больного с характерным артритом!

7. Какова клиническая характеристика артрита суставов позвоночника при идиопатическом ВЗК?

Клинические особенности и течение артрита суставов позвоночника при идиопатическом ВЗК напоминает таковые при анкилозирующем спондилите.

- Артрит суставов позвоночника чаще встречается у мужчин, чем у женщин (3 : 1).

- Характерны жалобы на боль в спине и длительную скованность, особенно по ночам и после пробуждения. Скованность уменьшается при движении и выполнении упражнений.
- При объективном обследовании выявляется болезненность крестцово-подвздошных суставов, выраженное нарушение подвижности позвоночника и иногда — уменьшение дыхательных экскурсий грудной клетки.

8. Существует ли корреляция между активностью ВЗК и активностью артрита суставов позвоночника?

Нет. Начало сакроилеита (спондилита) может предшествовать, совпадать или отставать от начала ВЗК. Более того, клиническое течение артрита суставов позвоночника совершенно не зависит от такового у ВЗК.

9. Какие из антигенов системы гистосовместимости HLA встречаются чаще обычного при артрите, связанном с ВЗК?

HLA-B27. Восемь процентов здорового населения европейского происхождения являются носителями гена HLA-B27, но у пациентов с ВЗК, имеющих ген HLA-B27, риск возникновения сакроилеита (спондилита) в 7–10 раз выше, чем у HLA-B27-негативных больных с ВЗК.

Частота встречаемости HLA-B27 при ВЗК

	БОЛЕЗНЬ КРОНА	НЯК
Сакроилеит (спондилит)	55 %	70 %
Периферический артрит	Как у здоровых лиц контрольной популяции	

10. Каковы типичные рентгенологические признаки сакроилеита и спондилита у больных с ВЗК?

Они аналогичны таковым при анкилозирующем спондилите (глава 38).

11. Какие другие ревматические состояния отмечаются с повышенной частотой при ВЗК?

Тендинит ахиллова сухожилия (подошвенный фасциит)
Изменения фаланг в виде “барабанных палочек”
Гипертрофическая остеоартропатия
Абсцесс в области поясничной мышцы и инфекционный артрит тазобедренного сустава в результате образования фистулы (болезнь Крона)
Остеопороз лекарственного происхождения (например, при приеме преднизона)
Васкулит
Амилоидоз

12. При каких ревматических заболеваниях встречаются воспаление сумок, микроскопический (лимфоцитарный) колит (МК) и коллагеновый колит (КК)?

	ВОСПАЛЕНИЕ СУМКИ	МК	КК
ВЗК-подобный периферический артрит	Да	Да	Да (10 %)
Ревматоидный артрит	Нет	Да	Да
Анкилозирующий спондилит	Нет	Да[1]	Нет
Тиреоидит и другие аутоиммунные заболевания	Нет	Да	Да

[1] Приблизительно у 50 % больных с анкилозирующим спондилитом при биопсии правых отделов толстого кишечника выявляется бессимптомный микроскопический колит (изменения, напоминающие таковые при болезни Крона).

13. Какие методы лечения эффективны при периферическом артрите и/или сакроилеите (спондилите) у больных с ВЗК?

Лечение артрита периферических суставов и суставов позвоночника, связанного с ВЗК

	ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ АРТРИТ	САКРОИЛЕИТ (СПОНДИЛИТ)
НПВС[1]	Да	Да
Внутрисуставное введение кортикостероидов	Да	Да (сакроилеит)
Сульфасалазин	Да	Возможно
Иммуносупрессивные препараты	Да	Нет
Резекция кишечника		
НЯК	Да	Нет
Болезнь Крона	Нет	Нет

[1] НПВС могут вызвать обострение ВЗК.

14. Почему у больных с ВЗК развиваются воспалительные изменения в суставах?
Согласно одной теории, антигены, способные спровоцировать развитие ревматических заболеваний, проникают в систему циркуляции из окружающей среды через слизистые оболочки дыхательных путей, кожу или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). ЖКТ человека имеет площадь поверхности примерно 1000 м^2, и его функцией является не только всасывание питательных веществ, но и устранение потенциально вредных антигенов. Лимфоидная ткань кишечника, включающая пейеровы бляшки, собственную пластинку слизистой оболочки и внутриэпителиальные Т-клетки, составляет 25 % массы слизистой оболочки ЖКТ и предотвращает проникновение бактерий и других чужеродных антигенов в организм. Верхние отделы ЖКТ в норме не содержат микроорганизмов, но нижние отделы находятся в постоянном контакте с миллионами бактерий (до 10^{12}/г каловых масс). Воспалительный процесс как результат либо идиопатического ВЗК, либо инфекции патогенными микроорганизмами может нарушить целостность и нормальное функционирование кишечника, что приводит к повышенной проницаемости кишечной стенки. Повышение проницаемости позволяет **нежизнеспособным** бактериальным антигенам из просвета кишечника легко попадать в кровь. Такие микробные антигены могут либо непосредственно откладываться в синовиальной оболочке суставов, обусловливая местную воспалительную реакцию, либо вызывать системный иммунный ответ, в результате которого иммунные комплексы откладываются в суставах и других тканях.

15. Какие ревматические проявления описаны у больных целиакией (энтеропатией, вызванной гиперчувствительностью к глютену)?

- Артрит — симметричный полиартрит, затрагивающий преимущественно крупные суставы (коленный и голеностопный в большей степени, чем тазобедренный и плечевой). Предшествует симптомам энтеропатии в 50 % случаев.
- Остеомаляция как результат стеатореи при тяжелой энтеропатии.
- Герпетиформный дерматит.

16. Какие из антигенов системы гистосовместимости HLA обнаруживаются чаще у больных целиакией по сравнению с контрольной группой здоровых лиц?
HLA-DR3, часто в комбинации с HLA-B8, выявляется у 95 % больных целиакией по сравнению с 12 % в здоровой популяции.

17. Как лечить артрит при целиакии?

Соблюдение **диеты с полным исключением глютена** позволяет легко справиться с артритом.

18. Что такое синдром артрита–дерматита при кишечном обходном шунтировании?

Этот синдром развивается у 20–80 % больных, перенесших операцию обходного шунтирования кишечника по поводу патологического ожирения. Артрит носит полисуставной, симметричный, часто мигрирующий характер и поражает суставы как верхних, так и нижних конечностей. Рентгенологические изменения, как правило, отсутствуют, несмотря на то что у 25 % больных имеет место хронический рецидивирующий артрит. Почти у 80 % пациентов наблюдаются кожные проявления, наиболее характерными из которых являются пятнисто-папулезная и везикуло-пустулезная сыпь. В основе патогенеза лежит избыточный рост микроорганизмов в слепой петле кишечника, что приводит к антигенной стимуляции и, в результате, к формированию иммунных комплексов (часто образуются криопреципитаты, содержащие бактериальные антигены), которые откладываются в суставах и коже. Лечение включает назначение НПВС и антибиотиков внутрь и обычно облегчает симптоматику. Однако к полному устранению указанных проявлений приводит лишь хирургический реанастомоз слепой петли.

Избранная литература

Chakravarty K., Scott D. G. I. Oligoarthritis — a presenting feature of occult coeliac disease. Br. J. Rheumatol., 31: 349–350, 1992.

DeVos M., Cuvelier C., Mielants H. et al. Ileocolonoscopy in seronegative spondyloarthropathy. Gastroenterology, 96: 339–344, 1989.

Mielants H., Veys E. M., Goemaere S. et al. A prospective study of patients with spondyloarthropathy with special reference to HLA-B27 and to gut histology. J. Rheumatol., 20: 1353–1358, 1993.

Roubenoff R., Ratain J., Giardiello I. et al. Collagenous colitis, enteropathic arthritis, and autoimmune diseases: Results of a patient survey. J. Rheumatol., 16: 1229–1232, 1989.

Wands J. R., LaMont T. J., Mann B. S. et al. Arthritis associated with intestinal bypass procedure for morbid obesity: complement activation and characterization of circulatory cryoproteins. N. Engl. J. Med., 294: 121–124, 1976.

Weiner S. R., Clarke J., Taggart N. A. et al. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. Semin. Arthritis Rheum., 20: 353–366, 1991.

Wollheim F. A., Enteropathic arthritis. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 985–997.

ГЛАВА 40. СИНДРОМ РЕЙТЕРА И РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ

Danny C. Williams, M.D.

1. Что такое синдром Рейтера?

Впервые описанный в 1916 г., синдром Рейтера представляет собой клиническую триаду, включающую уретрит, конъюнктивит и артрит, развивающиеся после острой кишечной инфекции (дизентерии). В настоящее время синдром Рейтера рассматривается как форма реактивного артрита.

2. Дайте определение "реактивного" артрита.

Реактивный артрит — это вызванное инфекцией системное заболевание, характеризующееся прежде всего воспалением синовиальной оболочки, посев с которой *не* выявляет наличия жизнеспособных микроорганизмов. За некоторыми исключениями, клиническая картина реактивного артрита напоминает таковую при серонегативных спондилоартропатиях.

3. С чем связано развитие реактивного артрита?

Предрасположенность к реактивному артриту передается отдельными антигенами 1-го класса системы гистосовместимости (например, HLA-B27). Однако его развитие строго связано с инфекцией определенными желудочно-кишечными (энтерогенными) или мочеполовыми (урогенитальными) возбудителями.

HLA-B27 + инфекция = реактивный артрит

4. Какие инфекционные агенты "вызывают" классический реактивный артрит?

Урогенитальные:	***Chlamydia*** *trachomatis.*
Энтерогенные:	***Salmonella*** *typhimurium, S. enteritidis, S. heidelberg, S. cholerae-suis;*
	Shigella *flexneri* серотип 2a, *S. sonnei;*
	Yersinia *enterocolitica* серотип 3, *Y. pseudotuberculosis;*
	Campylobacter *jejuni.*
Прочие:	*Ureaplasma urealyticum;*
	Clostridium difficile;
	Vibrio parahaemolyticus;
	Borrelia burgdorferi;
	Neisseria gonorrhoeae.

5. Кто страдает реактивным артритом?

Главным образом молодые люди в возрасте 20–40 лет. Для энтерогенного реактивного артрита характерно равное распределение между полами, в то время как урогенитальная форма отмечается преимущественно у мужчин. Реактивным артритом редко заболевают дети и негры. Синдром Рейтера является самым распространенным типом артрита у молодых мужчин.

6. Через какое время после перенесенной инфекции возникают первые симптомы реактивного артрита?

Хотя первичная инфекция может протекать в легкой или скрытой форме (10 %), у большинства больных клинические проявления возникают в первые 1–4 нед.

7. Перечислите внесуставные проявления реактивного артрита.

Общие
Субфебрильная лихорадка
Похудание

Глазные
Асептический конъюнктивит (60 %)
Передний увеит (односторонний) (20 %)

Желудочно-кишечные
Инфекционный илеит (колит)
Асептический илеит (колит)

Мочеполовые
Инфекционный уретрит
Асептический уретрит
Простатит
Цистит
Сальпингит

Слизисто-кожные
Кольцевидный баланит (30 %)
Бленноррагическая кератодермия (20 %)
Гиперкератоз ногтей (10 %)
Безболезненные язвы ротовой полости (25 %)

Кардиальные
Блокады сердца (1 %)
Аортальная недостаточность
Аортит (1 %)
Перикардит

Прочие
Нейропатия
IgA-нефропатия
Амилоидоз почек
Тромбофлебит
Узловатая эритема (*Yersinia*)

8. Какие два кожных проявления характерны для синдрома Рейтера?

Кольцевидный баланит и бленноррагическая кератодермия считаются относительно специфичными для синдрома Рейтера. Кольцевидный баланит при синдроме Рейтера (*circinate balanitis*) представляет собой **безболезненное** ползущее изъязвление головки полового члена. Соответственно, бленноррагической кератодермией называются псориазоподобные изменения на подошвенной поверхности пятки и головок плюсневых костей. Оба признака отмечаются преимущественно при урогенитальной форме реактивного артрита и разрешаются самопроизвольно.

9. С какими заболеваниями проводится дифференциальная диагностика при реактивном артрите?

БОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫ	МЕНЕЕ ВЕРОЯТНЫ
Острый инфекционный артрит	Анкилозирующий спондилит
Гонококковый артрит	Ревматизм
Псориатический артрит	Подагра, псевдоподагра
Артрит при воспалительном заболевании кишечника	Болезнь Лайма
Ревматоидный артрит	Синдром Бехчета

Кроме того, реактивный артрит всегда следует рассматривать как возможное осложнение ВИЧ-инфекции.

10. Опишите мышечно-скелетные проявления реактивного артрита.

Артрит. При реактивном артрите воспалительный процесс в суставах умеренный, типична длительная скованность. Поражение суставов, как правило, носит асимметричный, олигосуставной (< 5 суставов) характер и ограничено коленными, голеностопными суставами и/или суставами стоп. Иногда развивается артрит суставов верхних конечностей (например, запястья и пальцев). При хроническом течении заболевания не исключено формирование суставных эрозий.

Энтезит – это воспаление места соединения сухожилия с костью (энтезиса). При реактивном артрите энтезит обычно проявляется болью в пятке (поражение ахиллова сухожилия и подошвенной фасции), плюсневых костях (поражение подошвенной фасции) и "сосискообразной" деформацией пальцев (дактилит).

Спондилит. У 40 % больных с реактивным артритом отмечается поражение осевого скелета. Риск развития сакроилеита и/или спондилита возрастает при хроническом течении заболевания и наличии HLA-B27.

11. Сравните синдром Рейтера и гонококковый артрит.

Клинические признаки синдрома Рейтера и гонококкового артрита

ПРИЗНАКИ	СИНДРОМ РЕЙТЕРА	ГОНОКОККОВЫЙ АРТРИТ
Пол больных	Преимущественно мужчины	Преимущественно женщины
Возраст больных	20–40 лет	Всех возрастов, большинство 20–40 лет
Мигрирующие артралгии	Нет	Да
Артрит	Нижних конечностей	Верхних конечностей, коленных суставов
Энтезит	Да	Нет
Спондилит	Да	Нет
Тендовагинит	Да	Да
Уретрит	Да	Да
Увеит	Да	Нет
Язвы в полости рта	Да	Нет
Кожные изменения	Кератодермия, баланит	Пустулы
Положительные результаты посева	Нет	Да (< 50 %)
Наличие HLA-B27	Да (80 %)	Как в общей популяции (7 %)
Чувствительность к пенициллину	Нет	Да

12. Сравните синдром Рейтера и ревматоидный артрит.

Клинические признаки синдрома Рейтера и ревматоидного артрита

ПРИЗНАКИ	СИНДРОМ РЕЙТЕРА	РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
Пол больных	Преимущественно мужчины	Преимущественно женщины
Возраст больных	20–40 лет	Всех возрастов
Артрит	Олигоартрит (асимметричный)	Полиартрит (симметричный)
Энтезит	Да	Нет
Спондилит	Да	Нет
Поражение глаз	Конъюнктивит, увеит	Кератит, склеромаляция
Поражение легких	Нет	Да
Уретрит	Да	Нет
Кожные изменения	Кератодермия, баланит	Подкожные узелки, васкулит
Наличие ревматоидного фактора	Нет	Да (85 %)
Связь с HLA	HLA-B27 (80 %)	HLA-DR4 (70 %)

13. Какие лабораторные исследования проводятся для верификации диагноза реактивного артрита?

Диагностика реактивного артрита строится на основании клинических данных, и *никакие* лабораторные исследования не смогут заменить правильно собранный анамнез и адекватное объективное обследование. Однако их используют для подтверждения клинического диагноза.

ИССЛЕДОВАНИЯ	ОЖИДАЕМЫЙ РЕЗУЛЬТАТ
Первичные (обязательные)	
Скорость оседания эритроцитов	Повышение
Клинический анализ крови	Полиморфно-ядерный лейкоцитоз, тромбоцитоз и анемия
Ревматоидный фактор	Отсутствует
Общий анализ мочи	Пиурия, +/– бактериурия
Исследование синовиальной жидкости	Умеренный лейкоцитоз, (–) окраска по Граму, (–) исследование на кристаллы
Посев	
Мазка из зева	(+/–) высев
Мочи	(+/–) высев
Кала	(+/–) высев
Синовиальной жидкости	(–) высев
Соскоба из уретры, шейки матки	(+/–) высев
Вторичные (по показаниям)	
С-реактивный белок	Повышение
Антиядерные антитела	Отсутствуют
Серологическое исследование на антитела	Положительный результат (например, *Yersinia* и *Chlamydia*)
Посевы крови	Отрицательные, за исключением случаев инфицирования
Рентгенография	
Периферических суставов	Артрит, энтезит
Осевых суставов	Спондилит, энтезит
Таза в прямой проекции	Сакроилеит
Электрокардиограмма	Блокады сердца
Илеоколоноскопия	Илеит (колит)

14. Каковы результаты анализа синовиальной жидкости при реактивном артрите?

В синовиальной жидкости обычно преобладают лейкоциты, содержание которых колеблется от 5000 до 50 000/мм^3. При остром реактивном артрите большинство из этих клеток являются нейтрофилами, в то время как при хронической форме преобладают лимфоциты или моноциты.

К характерным для реактивного артрита показателям синовиальной жидкости относятся снижение вязкости, нормальная концентрация глюкозы, повышенное содержание белка и, в отличие от выпота при ревматоидном артрите, повышение концентрации комплемента. Иногда обнаруживаются большие вакуолизированные макрофаги (клетки Рейтера), содержащие интактные лимфоциты или фрагменты ядер. Наличие клеток Рейтера, однако, не является специфичным для реактивного артрита.

Результаты исследования синовиальной жидкости при данной патологии не позволяют поставить диагноз. Для исключения септического и/или микрокристаллического артрита проводится артроцентез.

15. Назовите рентгенологические признаки реактивного артрита.

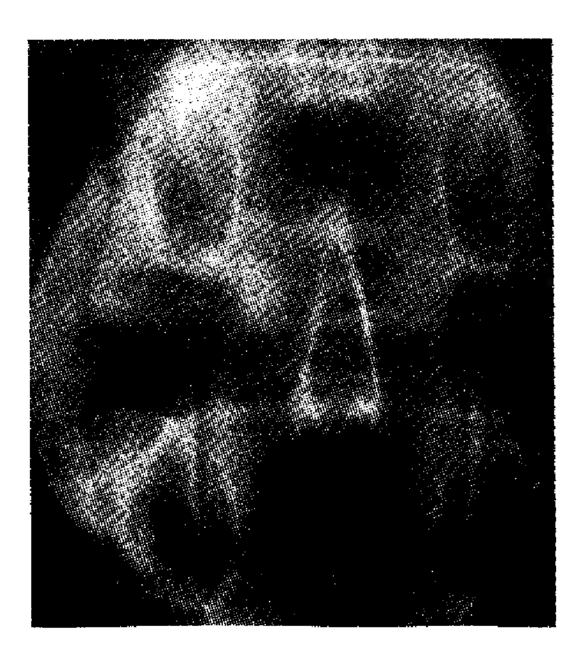
Вспомните правило **ABCDE'S**. Эти рентгенологические признаки характерны для всех серонегативных спондилоартропатий.

A — **Ankylosis. Анкилоз** позвоночного столба развивается почти у 20 % больных. Формируются большие некраевые синдесмофиты, напоминающие "ручку кувшина" и имеющие асимметричное распределение. Такого типа синдесмофиты встречаются также и при псориатическом спондилите, но они отли-

чаются от тонких, краевых, симметричных синдесмофитов, характерных для анкилозирующего спондилита (см. рисунок).

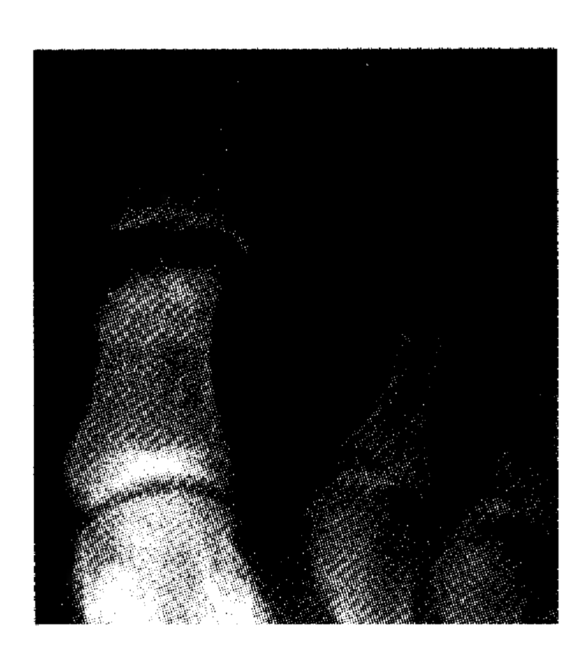
B — **Bone reactivity. Костные разрастания** в местах энтезита (местах прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенной фасции) и периостита — частая находка. **Bone osteoporosis. Остеопороз костей** вокруг сустава указывает на воспалительный процесс в суставе.

C — **Cartilage**-space. Равномерное сужение **суставной щели** в суставах, испытывающих давление веса тела, характерно для артрита. Не происходит образования патологического хряща или **кальциноза (calcifications)** мягких тканей.



Рентгенограмма позвоночника с крупными, напомунающими "ручку кувшина" синдесмофитами

D — **Distribution. Локализация артрита:** преимущественно нижние конечности, в то время как псориатический артрит обычно поражает суставы верхних конечностей. Типично повреждение межфалангового сустава большого пальца стопы (см. рисунок).



Рентгенограмма стопы больного с синдромом Рейтера. Заметны эрозии межфалангового сустава большого пальца стопы, а также второго и третьего плюснефаланговых суставов

11 Зак. 3514

E — **Erosions. Эрозии** часто образуются в плюснефаланговых суставах. Эрозии крестцово-подвздошных суставов, как правило, больше выражены на одной стороне (асимметричные), что отличает их от симметричного поражения, характерного для анкилозирующего спондилита (см. рисунок).




Рентгенограмма (*слева*) и МРИ (*справа*) таза с признаками левостороннего сакроилеита (*стрелки*)

S — **Soft tissue swelling. Отек мягких тканей** и дактилит (диффузный отек пальцев стоп). При псориатическом артрите в большей степени поражаются пальцы кистей, чем стоп.

16. Чем отличаются рентгенологические признаки поражения крестцово-подвздошных суставов и позвоночника при реактивном артрите от таковых при анкилозирующем спондилите?

	АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ	РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ
Сакроилеит	Двусторонний, симметричный	Односторонний или асимметричный
Спондилит	Двусторонние тонкие, краевые синдесмофиты	Асимметричные некраевые синдесмофиты в форме "ручки кувшина"

Следует помнить, что при анкилозирующем спондилите рентгенологические признаки сакроилеита отмечаются в 100 % случаев, в то время как при реактивном артрите – лишь в 25 %. Рентгенологические изменения позвоночника при воспалительном заболевании кишечника напоминают таковые при анкилозирующем спондилите, а псориатический артрит по рентгенологической картине сходен с реактивным артритом.

17. Полезно ли определять HLA-B27?

Значительное количество пациентов с реактивным артритом *не* окажутся носителями HLA-B27, что делает определение этого антигена не нужным в качестве скринингового исследования. В большинстве случаев возможна успешная диагностика, и лечение реактивного артрита проводится без определения HLA-B27. Однако исследование на HLA-B27 оказывается полезным при неполной (стертой) клинической картине, как, например, при отсутствии предшествовавшей инфекции или внесуставных проявлений.

18. Каковы методы немедикаментозного лечения реактивного артрита?

Лечение начинается с назначения постельного режима и иммобилизации пораженных суставов. Временное подавление воспалительного процесса в суставе иногда до-

стигается использованием пакетов со льдом и/или согревающих компрессов. Как только воспаление затихает (через 1–2 нед), необходимо проводить **пассивные** упражнения, направленные на укрепление и увеличение объема движений в суставе. Переход к **активным** упражнениям уменьшает вероятность развития мышечных атрофий. Профилактика реинфицирования, связанного с определенным стилем поведения, имеет решающее значение.

19. Каковы методы медикаментозного лечения реактивного артрита?

Инфекционное заболевание. Ликвидация "триггерной" инфекции соответствующими антибиотиками — первоочередная задача при лечении реактивного артрита.

Внесуставные проявления. Поражения кожи и слизистых оболочек при реактивном артрите, как правило, ограниченные и не требуют специального лечения. Единственное исключение — увеит, при котором необходимо офтальмологическое обследование.

Поражение суставов. В большинстве случаев подавление воспалительного процесса и восстановление функции сустава достигается с помощью изолированного использования НПВС. Классическим средством лечения реактивного артрита считается индометацин (150–200 мг/сут). Альтернативные НПВС (например, диклофенак) могут потребоваться при непереносимости или недостаточной эффективности индометацина. Аспирин и производные пропионовой кислоты (ибупрофен) менее эффективны и не рекомендуются как средства начальной терапии.

В некоторых случаях рецидивирующего или хронического течения требуются дополнительные терапевтические мероприятия для подавления активности заболевания. По показаниям для лечения устойчивого к НПВС синовита выполняют внутрисуставное введение кортикостероидов. Но сначала нужно исключить наличие инфекционного артрита. Назначение при реактивном артрите кортикостероидов внутрь обычно неэффективно, но попытка их использования оправдана в случаях резистентного к терапии заболевания и при состояниях, когда цитостатическая терапия противопоказана (СПИД). К сожалению, средство, с помощью которого можно было бы полностью вылечить реактивный артрит, не существует.

20. Как лечить рефрактерный реактивный артрит?

В большинстве случаев ремиссия наступает через 2–6 мес от начала заболевания. У больных с рецидивом, персистирующим течением и/или обострением заболевания, возникшим несмотря на адекватную противовоспалительную терапию, может потребоваться назначение средства базисной терапии. Препаратом выбора при лечении рефрактерного реактивного артрита является сульфасалазин (2–3 г/сут), назначение которого безопасно и при наличии ВИЧ-инфекции. Другие базисные средства (метотрексат, азатиоприн и циклофосфан) также использовались с определенным успехом. Применение препаратов золота внутримышечно, противомалярийных средств и D-пеницилламина оказалось неэффективным.

21. Следует ли при реактивном артрите использовать антибиотики? Если да, то как долго? *(Спорно.)*

Как только предшествующая инфекция "запустила" реактивный артрит, назначение антибиотиков вряд ли повлияет на течение заболевания. Некоторые ревматологи рекомендуют эмпирическое использование антибиотиков, хотя данных в поддержку такой тактики недостаточно. Выделение антигенов бактериальной стенки из синовиальной ткани свидетельствует о том, что именно антиген, а *не* жизнеспособные микроорганиз-

мы способен поддерживать течение реактивного артрита. Следовательно, антибиотики должны использоваться для борьбы только с выделенными микроорганизмами.

В недавно проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании больные с реактивным артритом, вызванным *Chlamydia, Yersinia* или *Campylobacter*, получали лечение лаймциклином (производное тетрациклина) на протяжении 3 мес. Терапия лаймциклином значительно уменьшала длительность заболевания только в случаях, связанных с инфекцией *Chlamydia*. Данные исследования свидетельствуют о том, что отдельные возбудители могут сохраняться в "скрытых местах" и поддерживать течение хронического реактивного артрита. Таким образом, при патологии урогенитального тракта, связанной с хламидиями, использование длительной терапии антибиотиками оказывается оправданной.

22. В каких случаях необходимо предположить, что реактивный артрит является осложнением ВИЧ-инфекции?

Реактивный артрит может быть первым проявлением ВИЧ-инфекции. Следовательно, антитела к ВИЧ должны определяться при наличии соответствующих факторов риска и/или клинических признаков. Более того, у лиц с рефрактерным реактивным артритом и факторами риска ВИЧ-инфицирования исследование на антитела следует проводить до назначения иммуносупрессивных препаратов.

23. Каков прогноз у больных с реактивным артритом?

Прогноз при реактивном артрите бывает различным, но большинство пациентов полностью выздоравливают от первичного заболевания. Однако у значительного числа (15–70 %) отмечаются один рецидив или более с поражением глаз, кожи и слизистых оболочек и/или артритом. У 20 % больных возникает та или иная форма хронического периферического артрита и/или поражения осевого скелета. Спондилит при реактивном артрите встречается часто (40 %), но обычно выражен слабо. Такие факторы, как реинфекция, стресс, генетическая предрасположенность (HLA-B27) и боль в области пяточной кости, указывают на плохой прогноз. В целом нарушение трудоспособности, связанное с поражением суставов, отмечается редко.

Избранная литература

Amor B., Dougados M., Khan M. A. Management of refractory ankylosing spondylitis and related spondyloarthropathies. Rheum. Dis. Clin. North Am., 21: 117, 1995.

Arnett F .C. Seronegative spondyloarthropathies. Bull. Rheum. Dis., 37: 1, 1987.

Butler M. J., Russell A. S., Percy J. S., Lentle B. C. A follow-up study of 48 patients with Reiter's syndrome. Am. J. Med., 67: 808, 1979.

Calin A. How to characterize and manage Reiter's syndrome and reactive arthritis. J. Musculoskel. Med., 3(4): 21, 1986.

Catterall R .D. Clinical aspects of Reiter's disease. Br. J. Rheumatol., 22 (suppl. 2): 151, 1983.

Dougados M., van der Linden S., Juhlin R. et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. Arthritis Rheum., 34: 1218, 1991.

Fan P. T., Yu D. T. Y. Reiter's syndrome. In: Kelly W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 961.

Ford D. K. Reiter's syndrome: Reactive arthritis. In: McCarty D. J. (ed.). Arthritis and Allied Conditions, 11th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989, 944.

Fox R., Calin A., Gerber R. C., Gibson D. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome. Ann. Intern. Med., 91: 190, 1979.

Inman R. D., Scofield R. H. Etiopathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 360, 1994.

Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective. N. Engl. J. Med., 309: 1606, 1983.

Lauhio A., Leirisalo-Repo M., Lahdevirta J. et. al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to *Chlamydia* arthritis. Arthritis Rheum., 34: 6, 1991.

McGuigan L. E., Hart H. H., Gow P. J. et al. The functional significance of sacroiliitis and ankylosing spondylitis in Reiter's syndrome. Clin. Exp. Rheumatol., 3: 311, 1985.

Scopelitis E., Martinez-Osuna P. Gonococcal arthritis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 19: 363, 1993.

Toivanen A. Reactive arthritis. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994, 4–9.1.

ГЛАВА 41. АРТРИТ ПРИ ПСОРИАЗЕ И ДРУГИХ БОЛЕЗНЯХ КОЖИ

William R. Gilliland, M.D.

1. Какова распространенность псориаза и псориатического артрита в общей популяции?

Согласно эпидемиологическим данным, распространенность псориаза составляет приблизительно 1,2 %. Встречаемость полиартрита при псориазе, по разным оценкам, колеблется в пределах 5–50 % (в руководствах приводятся цифры 5–7 %). Поражения осевого скелета достигают 2 %.

2. Играют ли роль в патогенезе псориатического артрита генетические факторы?

Да. Как исследования семей, так и HLA-типирование свидетельствуют о наличии генетической предрасположенности к развитию псориатического артрита. Молл и Райт (Moll, Wright) установили, что риск возникновения артрита у ближайших родственников больных псориатическим артритом возрастает в 50 раз.

Отдельные гаплотипы HLA связаны как с псориазом, так и с периферическим артритом, но конкретные ассоциации не столь важны. С другой стороны, 50–75 % больных псориатическим артритом с сакроилеитом и спондилитом являются HLA-B27-позитивными.

3. Имеет ли значение в развитии заболевания половая принадлежность?

В отличие от классических болезней соединительной ткани, таких как системная красная волчанка и ревматоидный артрит, периферический артрит поражает лиц обоего пола с одинаковой частотой. Однако поражение позвоночника возникает чаще у мужчин (3 : 1).

4. Каков средний возраст больных?

В большинстве случаев заболевание начинается в возрасте 35–50 лет. Однако существует ювенильная форма псориатического артрита с возникновением заболевания в 9–12 лет.

5. Имеется ли зависимость между началом псориаза и началом артрита?

Псориаз предшествует артриту	67 %
Артрит предшествует псориазу или развивается одновременно	33 %

6. Какие участки кожи должны подвергнуться особенно тщательному осмотру, если отсутствуют явные псориатические проявления?

Пупок, кожа волосистой части головы, область заднего прохода и уши.

7. Имеется ли зависимость между выраженностью кожных проявлений и артритом?

Никакая из форм или степеней псориаза не предопределяет развитие артрита. Однако существует мнение, что распространенность и деструктивный характер артрита более выражены при значительных кожных изменениях.

8. Какова типичная локализация суставных поражений при псориатическом артрите?

Приблизительно у 95 % больных с псориатическим артритом отмечается поражение периферических суставов, а у 5 % поражаются только суставы позвоночника. В 1973 г. Молл и Райт разделили псориатический артрит на 5 категорий. На практике категории перекрываются, что формирует гетерогенную комбинацию суставных поражений.

Классификация поражений суставов при псориатическом артрите

ПОДТИП	%	ВОВЛЕЧЕННЫЕ В ПРОЦЕСС СУСТАВЫ
1. Асимметричный олигосуставной процесс	> 50	ДМФ и ПМФ кистей и стоп, пястно-фаланговые и плюснефаланговые, коленные, тазобедренные и голеностопные
2. Преимущественное поражение ДМФ суставов	5–10	ДМФ
3. Мутилирующий артрит	5	ДМФ, ПМФ
4. "Ревматоидоподобный" полиартрит	15–25	Пястно-фаланговые, ПМФ и лучезапястные
5. Поражение суставов осевого скелета	20–40	Крестцово-подвздошные, суставы позвоночника

9. Какие дополнительные признаки указывают на конкретный подтип артрита?

Асимметричный олигоартрит — дактилит

Преимущественное поражение ДМФ суставов — изменения ногтей

Мутилирующий артрит — остеолиз пораженных суставов, деформация пальцев в виде "телескопа"

"Ревматоидоподобная" форма — анкилоз в области лучезапястных суставов

Поражение осевого скелета — асимметричный сакроилеит и формирование синдесмофитов

10. Какая локализация поражений считается "классической" для псориатического артрита?

Преимущественное поражение ДМФ суставов. Эта же локализация и наиболее редко встречается.

11. Чем поражение осевого скелета при псориатическом артрите отличается от такового при других серонегативных спондилоартропатиях?

Асимметричное поражение крестцово-подвздошных суставов типично для псориатического артрита и синдрома Рейтера. Другие основные серонегативные спондилоартропатии, анкилозирующий спондилит и воспалительное заболевание кишечника характеризуются более **симметричным** поражением. Кроме того, формирующиеся синдесмофиты обычно крупные, некраевые (в виде "ручки кувшина") в отличие от тонких, краевых синдесмофитов при анкилозирующем спондилите.

12. Какие клинические признаки более характерны для псориатического артрита, чем для других полисуставных заболеваний, таких как ревматоидный артрит?

Асимметричное поражение суставов
Отсутствие ревматоидного фактора
Изменения ногтей в виде "наперстка"
Поражение ДМФ суставов при отсутствии остеоартроза
Изменение пальцев в виде "сосиски"
Наследственность по псориазу или псориатическому артриту
Признаки сакроилеита, паравертебральной оссификации и синдесмофиты на рентгенограммах осевого скелета
Рентгенологические признаки периферического эрозивного артрита при минимальной остеопении

13. Существуют ли внесуставные проявления, связанные с псориатическим артритом?

Псориатический артрит, в отличие от ревматоидного артрита, сопровождается лишь двумя основными внесуставными проявлениями: изменениями ногтей и поражением глаз. **Изменения ногтей** отмечаются у 80 % больных с артритом и лишь у 30 % больных с псориазом без артрита. Они включают: образование ямочек, поперечных складок, онихолизис, гиперкератоз и пожелтение. **Поражение глаз:** конъюнктивит у 20 % больных и ирит у 7 % больных. Ирит чаще встречается при поражении осевого скелета.

14. О чем еще необходимо подумать в случае остро развившегося тяжелого псориаза или псориатического артрита?

Если речь идет о молодых или среднего возраста мужчинах, необходимо подумать о возможности сопутствующей ВИЧ-инфекции. С клинической точки зрения, псориаз и псориатический артрит, связанные с ВИЧ-инфекцией, протекают тяжелее и более устойчивы к медикаментозной терапии. Их наличие считается некоторыми авторами плохим прогностическим фактором, так как часто возникают рецидивирующие и опасные для жизни инфекции. Выявление ВИЧ также важно при выборе терапевтической тактики, поскольку назначение некоторых лекарственных веществ, таких как метотрексат, приводит к усугублению иммунодефицита и гибели больного (метотрексат противопоказан в большинстве случаев ВИЧ-инфекции).

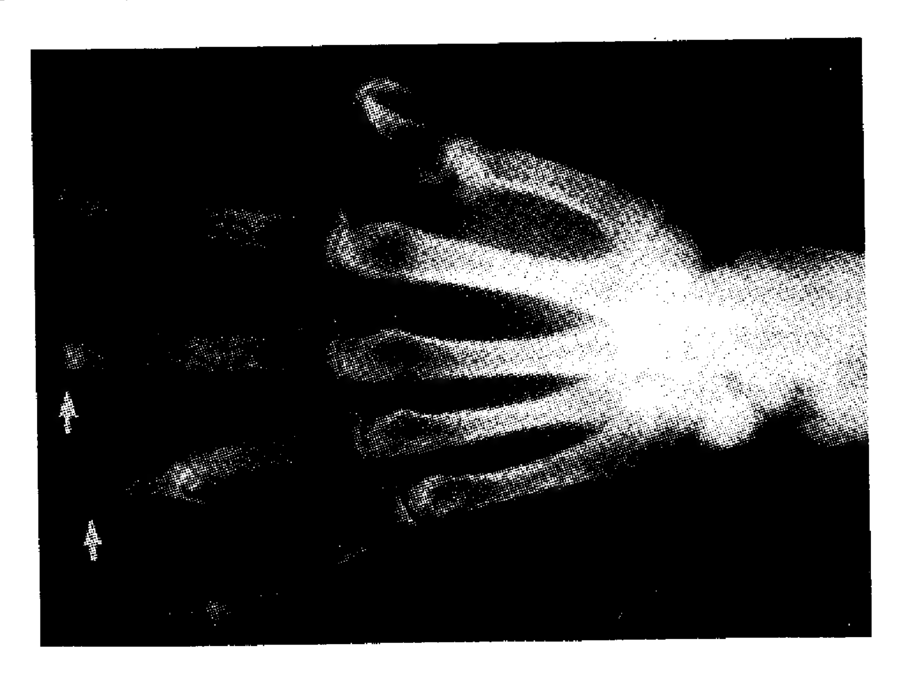
15. Помогают ли лабораторные исследования в диагностике псориатического артрита?

По определению, псориатический артрит классифицируется как "серонегативный" артрит, то есть такой, при котором ревматоидный фактор обычно не определяется. (Когда псориатический артрит сопровождается эрозивными изменениями и наличи-

ем ревматоидного фактора, наиболее вероятно наличие сопутствующего ревматоидного артрита.) Антинуклеарные антитела при псориатическом артрите выявляются не чаще, чем в общей популяции (5 %). Как и при других воспалительных заболеваниях, скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка и степень анемии изменяются параллельно активности заболевания. Синовиальная жидкость имеет воспалительный характер; в ней преобладают нейтрофилы.

16. Какие рентгенологические признаки помогают отличить псориатический артрит от других воспалительных заболеваний суставов?

Асимметричность поражения
Отсутствие околосуставной остеопении
Поражение ДМФ суставов
Эрозии концевых фаланг (акроостеолиз)
Концевое сужение фаланг
Чашеобразная деформация проксимальной части фаланг ("карандаш в колпачке")
Костный анкилоз
Остеолиз (мутилирующий артрит)
Изменения крестцово-подвздошных суставов и суставов позвоночника (обычно асимметричные)



Псориатический артрит: эрозирование и анкилоз ДМФ (*стрелки*) и ПМФ суставов. (Из: Perlman S. G., Barth W. F. Psoriatic arthritis: Diagnosis and management. Compr. Ther., 5: 60–66, 1979; с разрешения.)

17. Как лечить псориатический артрит?

В большинстве случаев достаточно изолированной терапии НПВС. Также с успехом используется внутрисуставное введение кортикостероидов при резистентности к НПВС и исключении инфекционного артрита. Если с помощью НПВС не удается купировать воспалительный процесс, то необходимо рассмотреть целесообразность назначения средств базисной терапии. В ряде исследований было установлено, что эффективны парентеральные препараты золота, ауранофин, D-пеницилламин, сульфасалазин, метотрексат и другие иммуносупрессивные средства. Особенно популярно использование метотрексата, поскольку он эффективен в отношении как кожных проявлений заболевания, так и артрита.

Не до конца установлено значение применения противомалярийных препаратов. Некоторые авторы считают невозможным их использование, поскольку они вызывают обострение псориаза и эритродермии. Системное применение глюкокортикоидов также требует осторожности. При слишком быстром снижении их дозы возможно обострение кожной патологии.

18. Отличается ли прогноз при псориатическом артрите от такового при ревматоидном?

У большинства больных с псориатическим артритом, в отличие от больных с ревматоидным артритом, не возникает устойчивого нарушения функций. Результаты одного большого долгосрочного исследования свидетельствуют о том, что лишь у 5 % пациентов артрит привел к значительным деформациям. Из всех типов заболевания олигоартрит характеризуется наилучшим прогнозом.

19. Какие еще дерматологические проявления сопутствуют артриту?

Ладонно-подошвенный пустулез, сферическое акне (*acne conglobata*), фульминантное акне и гнойный гидраденит. Обратите внимание на то, что простое акне (*acne vulgaris*) к данной группе не относится.

20. Какие симптомы поражения мышц и скелета сопровождают появление этих кожных пустулярных элементов?

- Передняя стенка грудной клетки — болезненность и отечность грудино-ключичных, грудино-реберных суставов и сустава рукоятки грудины.
- Осевой скелет — длительная боль в шейном и поясничном отделах позвоночника.
- Периферический артрит — наименее частый тип; обычно поражаются менее трех суставов (чаще лучезапястный, ПМФ, локтевой, акромиоключичный и плюсне-фаланговые суставы).

21. Что такое синдром SAPHO?

S — **S**ynovitis, синовит;
A — **A**cne, акне;
P — **P**ustulosis, пустулез;
H — **H**yperostosis, гиперостоз;
O — **O**steitis, остеит.

Эту аббревиатуру предложили в 1987 г. Chamot и соавт., которых удивило наличие сочетания асептического артрита (часто поражающего суставы передней стенки грудной клетки) и разнообразных кожных проявлений.

Избранная литература

Arnett F. C., Reveille J. D., Duvuc M. Psoriasis and psoriatic arthritis associated with human immunodeficiency virus infection. Rheum. Dis. Clin. North Am., 17: 59–78, 1991.

Bennett R. M. Psoriatic arthritis. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 1079–1094.

Cuellar M. L., Silveira L. H., Espinoza L. R. Recent developments in psoriatic arthritis. Curr. Opin. Rheum., 6: 378–384, 1994.

Duvic M., Johnson T., Rapini R. P. et al. Acquired immunodeficiency-associated psoriasis and Reiter's syndrome. Arch. Dermatol., 123: 1622–1632, 1987.

Espinoza L. R., Zakraoui L., Espinoza C. G. et al. Psoriatic arthritis: Clinical response and side effects to methotrexate therapy. J. Rheumatol., 17: 872–877, 1992.

Goupille P., Soutif D., Valat J. Treatment of psoriatic arthritis. Semin. Arthritis Rheum., 21: 355–367, 1992.

Kahn M., Chamot A. SAPHO syndrome. Rheum. Dis. Clin. North Am., 18: 225–246. 1992.

Michet C. J. Psoriatic arthritis. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 974–984.

Moll J. M. H., Wright V. Psoriatic arthritis. Semin. Arthritis Rheum., 3: 55–78, 1973.

Olafsson S., Kahn M. A. Musculoskeletal features of acne, hidradenitis suppurativa and dissecting cellulitis of the scalp. Rheum. Dis. Clin. North Am., 18: 215–224, 1992.

Stern R. S. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. J. Rheumatol., 12: 315–320, 1985.

Suarez-Almazor M. E., Russell A. S. Sacroiliitis in psoriasis: Relationship to peripheral arthritis and HLA-B27. J. Rheumatol., 17: 804–808, 1990.

VII. Артриты, вызываемые инфекционными агентами

Как для возникновения ссоры нужны двое, так и для развития заболевания — двое: микроб и его хозяин.
Чарльз В. Чапин (1856–1941)

ГЛАВА 42. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ (СЕПТИЧЕСКИЕ) АРТРИТЫ

William R. Gilliland, M.D.

1. Как провести дифференциальную диагностику между гонококковым и негонококковым артритом?

	ГОНОКОККОВЫЙ АРТРИТ	НЕГОНОКОККОВЫЙ АРТРИТ
Кто болеет артритом	Молодые здоровые взрослые люди	Маленькие дети и лица пожилого возраста с ослабленным иммунитетом
Клинические особенности	Мигрирующий полиартрит/артралгии	Моноартрит
Тендосиновит	Часто	Редко
Дерматит	Часто	Редко
Выявление возбудителя в синовиальной жидкости (посевы)	< 25 %	> 95 %
Выявление возбудителя в крови (посевы)	Редко	40–50 %
Прогноз	Благоприятный в > 95 % случаев	Неблагоприятный в 30–50 % случаев

2. Какие клинические проявления характерны для негонококкового септического артрита?

В типичных случаях наблюдается внезапное начало; появляются острая боль и отечность пораженного сустава. У большинства больных артрит возникает на фоне какого-то тяжелого заболевания и лихорадки. У пациентов с бактериемией наблюдаются сильные ознобы.

3. Как микроорганизмы, вызывающие бактериальные артриты, проникают в синовиальную оболочку суставов?

- Гематогенно из отдаленных очагов инфекции.
- Диссеминация бактерий из расположенных рядом очагов остеомиелита (особенно часто у детей).
- Лимфогенное распространение из близлежащих к суставу очагов инфекции.
- Ятрогенное инфицирование при проведении артроцентеза или артроскопии.
- Проникающая травма (шипами растений или другими загрязненными предметами).

4. Перечислите факторы, предрасполагающие к развитию бактериального артрита.

Нарушение иммунной защиты организма
- Злокачественные новообразования
- Пожилой возраст
- Тяжелые хронические заболевания (например, диабет, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность)
- Прием иммуносупрессивных препаратов (например, глюкокортикоидов, цитостатиков)

Непосредственное проникновение возбудителя
- Внутривенное введение препаратов; колотые раны; инвазивные процедуры

Повреждение суставов
- Протезированные суставы
- Хронические артриты (например, ревматоидный артрит, гемартроз, остеоартрит)

Нарушение фагоцитоза
- Недостаточность комплемента; нарушение хемотаксиса

5. Какие суставы чаще всего поражаются при негонококковом бактериальном артрите?

Коленный	55 %
Тазобедренный	11 %
Голеностопный	8 %
Плечевой	8 %
Лучезапястный	7 %
Локтевой	6 %
Другие	5 %
Полиартрит	12 %

6. Какие бактерии вызывают негонококковые септические артриты?

Staphylococcus aureus	61 %
β-Гемолитические стрептококки	15 %
Грамотрицательные бактерии	17 %
Streptococcus pneumoniae	3 %
Полимикробная флора	4 %

7. Как за последние десятилетия изменился состав возбудителей бактериальных артритов?

Чаще стали обнаруживать грамотрицательные палочки, стрептококки (не принадлежащие к группе А) и анаэробные бактерии. Роль пневмококков как возбудителей артрита снижается.

8. Какие микроорганизмы наиболее часто вызывают септические артриты у детей?

Данные различных исследований существенно отличаются, однако в определенных возрастных группах артриты чаще всего вызываются следующими возбудителями:

Новорожденные
- *Staphylococcus aureus* (госпитальная инфекция)
- Стрептококки (от бактерионосителей)
- Грамотрицательные бактерии

Возраст до 2 лет
- *Haemophilus influenzae*
- *Staphylococcus aureus*

Возраст старше 2 лет
- *Staphylococcus aureus*
- *Streptococcus pyogenes*

9. Какими микроорганизмами вызываются септические артриты на фоне определенных заболеваний?

Ревматоидный артрит:	*Staphylococcus aureus.*
Алкоголизм/цирроз печени:	грамотрицательные палочки; *Streptococcus pneumoniae.*
Злокачественные новообразования:	грамотрицательные палочки.
Сахарный диабет:	грамотрицательные палочки; грамположительные кокки.
Наркомания:	*Pseudomonas aeruginosa; Serratia marcescens; Staphylococcus aureus.*
Укусы собак или кошек:	*Pasteurella multocida.*
Гемоглобинопатии:	*Streptococcus pneumoniae; Salmonella* spp.
Употребление некипяченого молока и других молочных продуктов:	*Brucella* spp.

10. Какую помощь в диагностике негонококкового бактериального артрита оказывает исследование синовиальной жидкости и ее посев на флору?

Диагноз септического артрита устанавливается при обнаружении в синовиальной жидкости, полученной при артроцентезе, бактерий (при окрашивании мазков по Граму или посеве). Наиболее важны для диагностики посев синовиальной жидкости, окрашивание по Граму и подсчет лейкоцитов.

Лабораторные исследования при негонококковом септическом артрите

ИССЛЕДОВАНИЕ	ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ И ОЦЕНКИ	ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ
Посев синовиальной жидкости	Производить посев на среды необходимо немедленно, у постели больного	При негонококковом артрите возбудитель высевается почти в 100 % случаев
Окрашивание мазков по Граму	Можно увеличить эффективность исследования путем предварительного центрифугирования синовиальной жидкости	75 % при инфицировании грамположительными кокками, 50 % — грамотрицательными палочками
Подсчет лейкоцитов	Обычно > 50 000/мм^3, часто более 100 000/мм^3 (> 85 % нейтрофилов)	Уровень цитоза часто превышает тот, который может наблюдаться при других воспалительных заболеваниях (подагра, РА[1], синдром Рейтера)
Глюкоза	< 50 % от концентрации глюкозы в крови	Диагностически важно, если выявляется
Обнаружение антигенов клеточной стенки бактерий	Иммуноэлектрофорез с подсчетом титра или подобный тест	Только при артрите, вызванном *H. influenzae* и *S. pneumoniae*

[1] РА — ревматоидный артрит.

Помните! Только у 40–50 % больных бактериальным артритом наблюдается лейкоцитоз в синовиальной жидкости, превышающий 100 000 /мм^3. Поэтому нельзя исключить инфицирование сустава, даже если в синовиальной жидкости уровень лейкоцитов не соответствует “классическому” при бактериальном артрите.

11. Какие лабораторные исследования крови следует выполнить для диагностики бактериального артрита?

Наибольшую ценность для диагностики представляют **посевы крови**; при негонококковом бактериальном артрите возбудитель в крови обнаруживается в 50 % случаев. У большинства больных наблюдаются **лейкоцитоз** и **повышение СОЭ**, однако эти показатели неспецифичны.

12. Какую роль в диагностике бактериальных артритов играет обзорная рентгенография?

Рентгенографическое исследование необходимо провести в числе первых мероприятий для исключения сопутствующего остеомиелита и установления последующей тактики обследования и лечения пациента. Однако нужно помнить, что появление отчетливых изменений на рентгенограмме при бактериальном артрите наблюдается лишь через несколько дней (до 2 нед) от начала заболевания.

13. Как легче запомнить рентгенографические и/или патологические признаки бактериального артрита?

Запомните сочетание **A–B–C–D–E–S**.

	ИЗМЕНЕНИЯ НА РЕНТГЕНОГРАММЕ	СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ИМ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ
A	Костный анкилоз (**ankylosis**)	Фиброзный или костный анкилоз
B	Остеопороз	Увеличение кровотока (**blood flow**)
C	Сужение суставной щели	Деструкция хряща (**cartilage**) паннусом
D	Деформация (**deformity**) сустава	Результат полного разрушения суставных поверхностей
E	Костные эрозии (**erosions**)	Деструкция костной ткани паннусом
S	Внутрисуставной выпот (первый признак артрита), припухлость (**swelling**) в области сустава	Увеличение продукции синовиальной жидкости клетками синовиальной мембраны (воспалительный отек)

14. Какую роль в диагностике бактериальных артритов играют другие методы лучевой диагностики?

Применение других методов лучевой диагностики особенно важно в тех случаях, когда исследуемый сустав расположен глубоко в тканях или его сложно пропальпировать (например, тазобедренные суставы, крестцово-подвздошные и грудино-ключичные сочленения). Кроме того, использование этих методов позволяет выявить изменения, характерные для бактериального артрита, на ранних стадиях, когда на обзорной рентгенограмме никаких патологических признаков еще не обнаруживается.

Методы лучевой диагностики, применяющиеся при бактериальных артритах

ИССЛЕДОВАНИЕ	ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДА
Радиоизотопное сканирование костной ткани с технецием	Как правило, изменения выявляются уже в первые 24–48 ч от начала заболевания, но они неспецифичны для диагностики бактериального синовита
Радиоизотопное сканирование с галлием	Дает более специфичные результаты, чем сканирование костной ткани с технецием, но это менее чувствительное исследование. Метод особенно успешно применяется в детском возрасте, когда возникают трудности в выявлении патологии в зонах роста

Радиоизотопное сканирование с индием	Менее чувствительное исследование, чем сканирование костной ткани с технецием, но более специфичное, так как метод основан на присоединении изотопа к лейкоцитам, которые мигрируют в очаг воспаления. Особую ценность метод приобретает при обследовании протезированных суставов
Компьютерная томография (КТ)	На компьютерных томограммах изменения костной ткани, например эрозии, выявляются значительно раньше, чем на обзорных рентгенограммах. В первую очередь метод КТ применяется для обследования крестцово-подвздошных и грудино-ключичных сочленений
Магнитно-резонансное исследование (МРИ)	С помощью МРИ можно на ранних стадиях выявить отек мягких тканей и выпот в полость сустава, а также остеомиелит

15. Как лечить негонококковый бактериальный артрит?

- Предполагать наличие бактериального артрита у лиц, которые предрасположены к его развитию.
- Выбрать эффективный антибиотик в зависимости от возраста больного, клинической картины заболевания и результатов окрашивания синовиальной жидкости по Граму.
- Адекватно дренировать суставную полость (иногда несколько раз в день) методом закрытой аспирации через иглу, если нет показаний к открытому или артроскопическому дренированию. Каждый раз необходимо проводить подсчет лейкоцитов, окрашивание по Граму и делать посевы синовиальной жидкости, чтобы убедиться в эффективности применяемой терапии.
- Дополнительно к основной терапии назначить аналгетики.
- Применять методы лечебной физкультуры:
  - иммобилизация сустава в первые 1–2 дня;
  - пассивные движения в суставе с 3-го дня болезни;
  - нагрузка и/или активные движения в суставе после исчезновения болей в суставе.

16. Перечислите абсолютные показания к проведению открытого хирургического дренирования инфицированного сустава.

- Инфицирование тазобедренного и, возможно, плечевого сустава.
- Остеомиелит позвонков, сопровождающийся сдавлением спинного мозга.
- Анатомические особенности, затрудняющие дренирование сустава (например, грудино-ключичное сочленение).
- Невозможность удалить гной при закрытом дренировании через иглу вследствие повышенной вязкости гнойного содержимого или спаечного процесса в полости сустава.
- Неэффективность закрытой аспирации (персистенция возбудителя или отсутствие снижения лейкоцитоза в синовиальной жидкости).
- Протезированные суставы.
- Сопутствующий остеомиелит, требующий проведения хирургического дренирования.
- Артрит, развившийся вследствие попадания инородного тела в суставную полость.
- Позднее начало терапии (более 7 дней).

17. Какие антибиотики следует выбрать? Как долго следует лечить негонококковый бактериальный артрит?

Лечение антибиотиками следует начинать после получения результатов бактериологического анализа, поскольку выбор препарата зависит от возбудителя и клинической ситуации. Сперва вводят антибиотики в течение как минимум 2 нед парентерально с последующим пероральным их приемом в течение еще 2–6 нед. Продолжительность терапии зависит от изменения состояния больного в ответ на проводимое лечение.

Антибиотикотерапия негонококковых бактериальных артритов

ВОЗБУДИТЕЛЬ АРТРИТА	ПРЕПАРАТ ВЫБОРА	ПРЕПАРАТЫ РЕЗЕРВА
Staphylococcus aureus	Нафциллин	Цефазолин Ванкомицин Клиндамицин
S. aureus, устойчивые к метициллину	Ванкомицин	—
Streptococcus pyogenes или *S. pneumoniae*	Пенициллин	Цефазолин Ванкомицин Клиндамицин
Enterococcus	Ампициллин и гентамицин	Ванкомицин и препараты ряда аминогликозидов
Haemophilus influenzae	Ампициллин	Цефалоспорины третьего поколения Цефуроксим Хлорамфеникол
Enterobacteriaceae	Цефалоспорин третьего поколения	Имипенем Азтреонам Ампициллин Препарат ряда аминогликозидов (в комбинации)
Pseudomonas	Препараты ряда аминогликозидов и препараты пенициллинового ряда, действующие на псевдомонады	Препарат ряда аминогликозидов и цефтазидим, имипенем или азтреонам

18. Каков прогноз у больных с негонококковым бактериальным артритом?

Несмотря на совершенствование методов дренирования и появление новых антибиотиков, негонококковый бактериальный артрит остается серьезным заболеванием, смертность при котором составляет 5–15 %. У большинства пациентов артрит возникает на фоне какого-либо хронического истощающего заболевания, которое также влияет на смертность больных. Более чем у 30 % лиц, перенесших бактериальный артрит, наблюдаются остаточные явления (боли или ограничение движения в суставе).

19. Перечислите неблагоприятные прогностические факторы при негонококковом бактериальном артрите.

Ревматоидный артрит
Бактериальный полиартрит
Выявление возбудителя в крови
Пожилой возраст
Поздняя диагностика
Иммуносупрессивная терапия
Обнаружение грамотрицательной флоры в синовиальной жидкости

20. Перечислите характерные отличия бактериального артрита у детей.

- Зная возраст ребенка, можно предположить, какой микроорганизм вызвал развитие артрита.
- Артрит нередко возникает на фоне текущего остеомиелита.
- У детей чаще поражается тазобедренный сустав.

21. Расскажите о наиболее важных аспектах бактериального инфицирования суставов на фоне ревматоидного артрита.

Уже имеющееся повреждение суставов и прием **иммуносупрессивных препаратов**, возможно, повышают риск возникновения бактериального артрита у страдающих РА. Как правило, бактериальный артрит развивается у больных с длительно текущим серопозитивным заболеванием, выраженными деформациями и нарушением функции суставов, а также у принимавших гормоны. К сожалению, на фоне гормональной терапии симптомы, характерные для бактериального артрита, могут притупляться, и присоединение инфекции ошибочно рассматривается как очередная "атака" РА. В 90 % случаев выявляются **грамположительные микроорганизмы**, чаще всего *Staphylococcus aureus*. Иногда наблюдаются поражения редко встречающимися микроорганизмами и полимикробная инфекция.

Наиболее важная особенность бактериального артрита, протекающего на фоне РА,— **неблагоприятный прогноз**. Смертность достигает 25 %, и только у половины из числа больных, перенесших бактериальный артрит, функция сустава остается такой же, как и до присоединения инфекции.

22. Существуют ли особенности в течении бактериального артрита у лиц, вводящих наркотики внутривенно?

1. Более высокая частота обнаружения грамотрицательных микроорганизмов, особенно *Pseudomonas* и *Serratia*.

2. Бактериальный артрит характеризуется более постепенным началом и более длительным течением заболевания.

3. Чаще поражаются кости туловища (особенно поясничные позвонки, крестцово-подвздошные сочленения, лонное сращение, седалищная кость и соединения ребер с грудиной).

23. Каковы частота и факторы риска поражения протезированных суставов?

В целом присоединение инфекции после полного протезирования сустава наблюдается примерно в 1 % случаев. К факторам риска относятся иммунодефицитное состояние, ревматоидный артрит, повторные операции на суставе, длительное по времени оперативное вмешательство и протезирование поверхностно расположенных суставов (например локтевого, плечевого, голеностопного).

24. Какие симптомы свидетельствуют об инфицировании протезированного сустава?

Начало заболевания в зависимости от вирулентности микроорганизма может быть постепенным или острым. Появляются боль (95 %), лихорадка (43 %), припухлость сустава (38 %) и отток гнойного отделяемого по дренажу (32 %). Боль, симптомы локального воспаления и рентгенографические признаки разрушения костной ткани вблизи протеза всегда свидетельствуют об инфицировании сустава.

25. Что такое "псевдосептический" артрит?

Псевдосептический артрит развивается на фоне неадекватного лечения ревматоидного артрита, при этом у больного воспаляется один (или более) сустав с очень высо-

ким уровнем лейкоцитов в синовиальной жидкости (более 100 000 /мм^3). Результаты посевов отрицательны, и увеличение дозы кортикостероидов гораздо эффективнее снимает болезненные проявления, чем применение антибиотиков. Однако *всегда* в первую очередь необходимо исключить присоединение инфекции!

Сходная клиническая картина может наблюдаться при артритах, вызванных отложениями кристаллов, и серонегативных спондилоартропатиях.

26. У каких больных существует высокий риск развития диссеминированной гонококковой инфекции (ДГИ)?

Гонококковый артрит, в отличие от негонококкового бактериального артрита, развивается, как правило, у молодых людей, не имеющих других сопутствующих заболеваний. Чаще диссеминация гонококковой инфекции наблюдается у женщин, особенно в периоды менструации и беременности.

27. Как скоро после инфицирования развиваются симптомы артрита при ДГИ?

Гонорея осложняется артритом в 1–3 % случаев. Как правило, симптомы поражения суставов могут появиться как в первый день, так и спустя несколько недель после полового контакта.

28. Какие свойства бактериального штамма *Neisseria gonorrhoeae* увеличивают его способность к диссеминации?

1. Микроорганизмы, имеющие **волоски (пили) на поверхностной мембране** и образующие маленькие колонии с четкими границами, обладают большей вирулентностью, чем микроорганизмы, образующие большие колонии.

2. Наличие в **составе наружного слоя поверхностной мембраны 1А-протеина** увеличивает вирулентность гонококков и способность вызывать бактериемию.

3. **Повышенные требования к питательным веществам:** гонококки, для роста которых требуются аргинин, гипоксантин и урацил (**AHU-ауксотип**), чаще вызывают ДГИ.

4. Некоторые штаммы гонококков **устойчивы к бактерицидной активности сыворотки** здорового человека.

5. **Устойчивость к антибиотикам** может быть обусловлена плазмидами или хромосомными мутациями.

29. Какие особенности организма человека увеличивают его предрасположенность к развитию ДГИ?

1. Особенности сексуального поведения (например, беспорядочные половые связи, проституция).

2. Определенные условия, способствующие распространению возбудителя из шейки матки (например, изменение pH среды в период менструации).

3. Больные с врожденным или приобретенным дефицитом комплемента, особенно С6–С8, предрасположены к развитию инфекций, вызываемых нейссериями — гонококками и менингококками. (**Помните**! Всегда надо определять концентрацию CH_{50} в сыворотке крови больного, страдающего рецидивирующими инфекциями, вызванными нейссериями. Если концентрация равна 0, то продолжайте обследование пациента на предмет выявления недостаточности комплемента).

4. Отсутствие селезенки или нарушение функции ретикулоэндотелиальной системы.

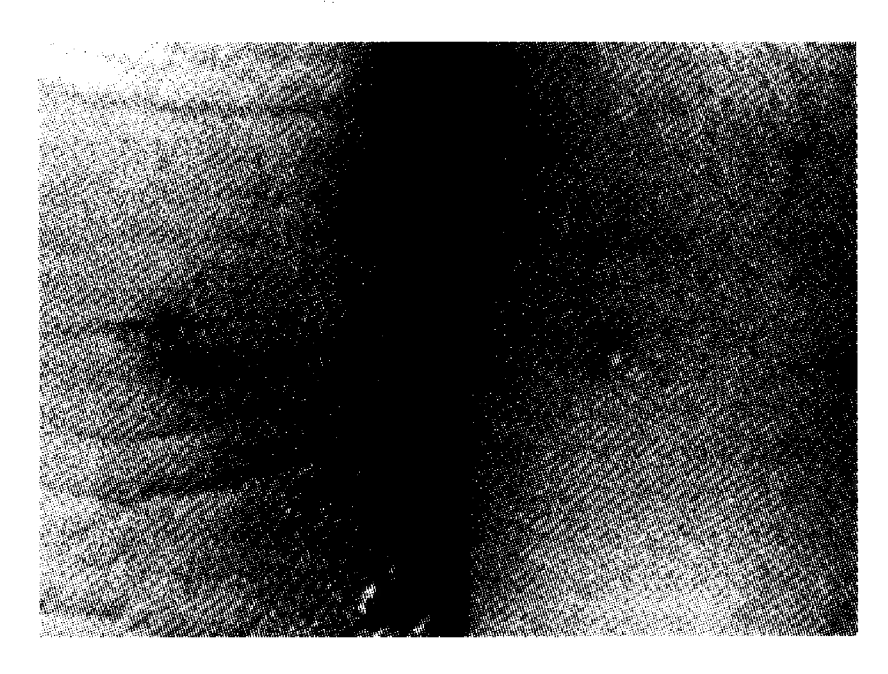
30. Перечислите особенности течения артрита при гонококковой инфекции.

Мигрирующая полиартралгия	70 %
Тендосиновит	67 %
Гнойный артрит	42 %
Моноартрит	32 %
Полиартрит	10 %

Важным диагностическим признаком является **тендосиновит**. Поражаются преимущественно суставы кистей, лучезапястные, голеностопные и коленные суставы, при этом выраженность болевого синдрома часто не соответствует результатам объективного осмотра.

31. Какие другие проявления, кроме поражения суставов, могут наблюдаться у больного, страдающего ДГИ?

Только у 25 % больных, страдающих ДГИ, наблюдаются **симптомы поражения урогенитального тракта**. С другой стороны, более чем в 67 % случаев возникает **тендосиновит, лихорадка** и **дерматит**. Типичны макулопапулезные или везикулярные кожные высыпания на коже туловища и конечностей, которые часто сопровождаются различными ощущениями, беспокоящими больных. Редко выявляются пустулезные высыпания, геморрагические буллы, васкулит и многоформная эритема.



Везикулопустулезная сыпь при ДГИ. (Из: The Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

32. Какую роль в диагностике гонококкового септического артрита играют окрашивание мазков по Граму и выделение возбудителя из различных материалов, полученных от больного?

В отличие от негонококкового артрита, при артрите, вызванном гонококковой инфекцией, окрашивание по Граму мазков из синовиальной жидкости дает положительный результат менее чем в 25 % случаев. Исследование посевов является более эффективным методом диагностики, но поскольку уретрит часто протекает бессимптомно, всегда следует взять мазок и провести посевы отделяемого из уретры.

Положительные результаты культурального исследования при ДГИ

МАТЕРИАЛ ДЛЯ ПОСЕВА (МЕСТО ЗАБОРА)	ЧАСТОТА ВЫДЕЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ (%)
Мочеполовая система	80
Синовиальная жидкость	25–30
Прямая кишка	20
Глотка	10
Кровь	5
Кожа	0

Помните! Для выделения гонококка из областей, загрязненных микрофлорой (урогенитальный тракт, глотка, прямая кишка), наиболее подходит среда Тайера–Мартина (Thayer–Martin). Стерильный материал (кровь, синовиальная жидкость) сеют на шоколадный агар. Всегда нужно использовать среды, подогретые до температуры тела, и проводить посев материала как можно скорее, лучше непосредственно у постели больного.

33. Какова диагностическая ценность других лабораторных исследований при ДГИ?

Как и при негонококковом бактериальном артрите, часто выявляются лейкоцитоз и повышение СОЭ, но эти показатели неспецифичны. Лейкоцитоз в синовиальной жидкости достигает 34 000–68 000/мм^3, в среднем 50 000/мм^3.

34. Как лечить ДГИ?

В прошлом значительное улучшение самочувствия больного после назначения пенициллина считалось одним из диагностических признаков ДГИ. Однако с появлением все большего количества штаммов, устойчивых к антибиотикам, препараты пенициллинового ряда отошли на второй план.

Неосложненная гонококковая инфекция (цервицит). **Цефтриаксон**, 250 мг однократно в/м, далее **доксициклин** по 100 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней.

ДГИ. **Цефтриаксон**, 1–2 г в день в/м или в/в до купирования симптомов (лечение в клинике), далее лечение продолжается в амбулаторных условиях. Назначают **цефуроксим** (500 мг 2 раза в день) или **амоксициллин клавуланат** (500 мг 3 раза в день) внутрь в течение 7 дней.

Препаратами второго ряда являются спектиномицин, ципрофлоксацин или норфлоксацин. В случаях, если штамм не обладает устойчивостью к пенициллину, можно вводить пенициллин или амоксициллин парентерально. Необходимо повторно аспирировать содержимое суставных полостей до тех пор, пока количество лейкоцитов в нем не снизится.

Вследствие большой частоты развития сочетанной хламидийной и гонококковой инфекции больные и их половые партнеры должны пройти курс терапии против сопутствующей и/или бессимптомной *хламидийной* инфекции (доксициклин, 100 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 дней или курс эритромицина, если больная беременна). Пациентам также необходимо провести серологические исследования на сифилис (VDRL) и ВИЧ-инфекцию.

Избранная литература

Baker D. C., Schumaker H. R. Jr. Current concepts – Acute monarthritis. N. Engl. J. Med., 329: 1013–1020, 1993.

Brancos M. A., Peris P., Miro J. M. et al. Septic arthritis in heroin addicts. Semin. Arthritis Rheum., 21: 81–87, 1991.

Cassidy J. T., Petty R. E. Arthritis related to infection. In: Cassidy J. T., Petty R. E. (eds). Textbook of Pediatric Rheumatology. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 1991, 489–521.

Cuckler J. M., Star A. M., Alavi A., Noto R. B. Diagnosis and the management of the infected total joint arthroplasty. Orthop. Clin. North Am., 22: 523–530, 1991.

Epstein J. H., Zimmerman B., Ho G. Jr. Polyarticular septic arthritis. J. Rheumatol. 13: 1105–1107, 1986.

Esterhai J. L. Jr., Gelb I. Adult septic arthritis. Orthop. Clin. North Am., 22: 503–514, 1991.

Goldenberg D. L. Bacterial arthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 394–400, 1994.

Goldenberg D. L. Bacterial arthritis. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology., 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1449–1466.

Goldenberg D. L. Gonococcal arthritis and other neisserial infections. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 2025–2033.

Goldenberg D. L., Reed J. I. Bacterial arthritis. N. Engl. J. Med., 312: 764–771, 1985.

Ho G. Jr. Bacterial arthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 449–453, 1993.

Ho G. Jr. Bacterial arthritis. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 2003–2023.

Hughes R. A., Rowe I. F., Shanson D. et al. Septic bone, joint, and muscle lesions associated with human immunodeficiency virus infection. Br. J. Rheumatol., 31: 381–388, 1992.

Singleton J. D., West S. G., Nordstrom D. M. Pseudoseptic arthritis complicating rheumatoid arthritis: A report of six cases. J. Rheumatol., 18: 1319–1322, 1991.

ГЛАВА 43. БОЛЕЗНЬ ЛАЙМА

John Keith Jenkins, M.D.

1. Где и когда болезнь Лайма была впервые описана как отдельная нозологическая форма?

Болезнь Лайма была впервые описана как отдельная нозологическая форма в г. Олд Лайм (штат Коннектикут) в 1975 г. Именно оттуда в органы здравоохранения поступил сигнал о вспышке ювенильного ревматоидного (хронического) артрита среди детей, матери которых были уверены в том, что это нечто большее, чем случайное совпадение. И действительно, при дальнейшем изучении данного поражения у группы детей в сельской местности были выявлены инфекционная этиология заболевания и трансмиссивный механизм передачи возбудителя членистоногими. Забегая вперед, отметим, что болезнь Лайма является самым частым заболеванием с трансмиссивным механизмом передачи в США и занимает второе место среди трансмиссивных инфекций в мире (на первом месте — малярия).

2. Назовите возбудителя болезни Лайма.

Болезнь Лайма — это трансмиссивное инфекционное заболевание, возбудителем которого является спирохета *Borrelia burgdorferi*, передаваемая при укусе клеща. *Borrelia burgdorferi* была впервые выделена в 1982 г. д-ром Уильямом Бургдорфером (William Burgdorfer). Как и ожидалось, данное заболевание имеет много общего с сифилисом: наблюдается полиорганное поражение и стадийность в течении болезни, что затрудняет дифференциальную диагностику с другими заболеваниями. *Borrelia* крайне редко удается выделить из крови или другого материала, взятого от больных. Инкубационный период заболевания составляет 3–32 дня.

3. В какое время года происходит инфицирование людей?

Как правило, заражение происходит в эндемичных районах с апреля или мая по ноябрь. Пик заболеваемости приходится на конец весны–начало лета (особенно июнь и июль).

4. Расскажите о географическом распространении болезни Лайма в США. В каких еще странах встречается данное заболевание?

Болезнь Лайма встречается практически во всех 48 граничащих друг с другом штатах, но наибольшее количество случаев зарегистрировано в следующих районах:

- Северо-восточное побережье от Массачусеттса до Мэриленда.
- Штаты среднего запада — Висконсин и Миннесота.
- Западное побережье — север Калифорнии и Орегон.

Случаи возникновения болезни зарегистрированы также в Европе, Скандинавии, Китае, Азии, Японии и Австралии.

5. Какие клещи служат переносчиками *Borrelia burgdorferi*? Какие животные являются их хозяевами?

Ixodes dammini — это первый вид, для которого была доказана способность к передаче возбудителя заболевания. *Ixodes dammini* является основным переносчиком инфекции в северо-восточных штатах и штатах среднего запада. Резервуаром неполовозрелых особей клеща (стадия нимфы, личиночная стадия) являются мыши (white-footed mouse), а зрелых особей — белохвостые олени. *Ixodes pacificus* служит переносчиком инфекции на западном побережье США, резервуаром клеща являются ящерицы, которые также являются резервуаром для боррелий. Иксодовые клещи — переносчики боррелий в других частях света: *I. ricinus* — в Европе, где болезнь Лайма встречается довольно часто, и *I. persculatus* — на территории бывшего Советского Союза и в странах Азии. В целом хозяевами клещей являются мелкие и крупные млекопитающие.

6. Как происходит передача возбудителя болезни Лайма от иксодовых клещей человеку?

Заражение боррелиями происходит при укусе иксодовым клещом, о котором помнят лишь 50 % больных. Об этом "ключевом моменте" необходимо обязательно спрашивать при сборе анамнеза. Клещ очень маленький (размером с веснушку), и часто его просто не замечают. Резервуаром боррелий служит пищеварительный тракт клеща. Клещ присасывается к жертве и начинает свой медленный, длительный цикл поглощения пищи. Спустя несколько часов после окончания сосания происходит регургитация содержимого пищеварительного тракта и боррелии передаются "жертве нападения" — человеку или животному. Да, Ваш любимец по кличке Шарик тоже может заболеть артритом Лайма после укуса клеща, и в эндемичных районах одной из самых частых причин хромоты у собак является болезнь Лайма.

7. Какие системы органов поражаются при болезни Лайма?

Данное заболевание часто ассоциируется как сочетание артрита и кожных высыпаний, несмотря на то что артрит развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания; да и не у всех больных наблюдаются как высыпания, так и артрит. Кроме поражения *кожи* и *суставов* наблюдаются расстройства *нервной системы* (и центральной и периферической) и поражение *сердца*. Если у больного, инфицированного боррелиями, развивается хроническая мигрирующая эритема (ХМЭ) и при этом он не получает антибиотики, то риск развития кардиальных нарушений составляет 10 %, неврологических проявлений — 15 % и артрита — 60 %.

8. Опишите типичное для болезни Лайма поражение кожи.

У 80 % больных, страдающих боррелиозом Лайма, заболевание начинается с ХМЭ, которая, как правило, появляется на месте укуса клещом (чаще всего это бедро, паховая или подмышечная область). Вначале появляется красное пятно или папула, которая постепенно увеличивается до размеров *большого кольцевидного очага*, диаметр которого может достигать 20 см и более, с яркой красной границей и *частичным просветлением в центре* (см. рисунок). Наблюдаются также и атипичные высыпания, в том числе диффузная эритема, крапивница, различные быстро проходящие высыпания или сыпь на скулах.



Очаги хронической мигрирующей эритемы. (Из: Steere A. C. et al. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: The enlarging spectrum. Ann. Intern. Med., 86: 685–698, 1977; с разрешения.)

9. Перечислите три стадии клинического течения болезни Лайма. Как долго продолжается каждая стадия? Поражение каких органов и систем характерно для конкретной стадии?

Выделяют три стадии течения заболевания:

- локализованная (очаговая) ХМЭ — поражение кожи в месте внедрения боррелий;
- диссеминация возбудителя — поражение нервной системы и сердца, кожи и костно-мышечной системы (теоретически может повреждаться любой орган);
- персистенция возбудителя — поражение костно-мышечной и нервной систем.

После инкубационного периода обычно появляется ХМЭ (первая стадия заболевания), для которой характерен регионарный лимфаденит, требующий проведения дифференциальной диагностики с туляремией. Наблюдаются также гриппоподобные симптомы: головная боль, слабость, повышение температуры. Как правило, ХМЭ постепенно исчезает в течение нескольких дней (до нескольких недель). Вторая стадия, или диссеминация возбудителя, начинается через несколько дней (или недель) от момента появления ХМЭ и свидетельствует о гематогенном распространении боррелий. Третья стадия развивается в среднем через 6 мес от начала заболевания, однако может наблюдаться как раннее ее начало (через 2 нед), так и позднее (через 2 года от начала заболевания).

10. Какие клинические проявления характерны для второй стадии заболевания?
Для этой стадии характерна клиническая картина поражения центральной нервной системы. У больных наблюдаются менингиты, головные боли, невриты черепных нервов (особенно паралич Белла), двигательный или чувствительный радикулоневрит, энцефалит и множественный мононеврит. Также нарушается деятельность сердца: атриовентрикулярная блокада разной степени выраженности (как правило, временная), миокардит или панкардит. Часто наблюдаются вторичные кожные высыпания. Характерны артралгии, бурситы, поражение сухожилий, но эти проявления имеют транзиторный характер. Истинные артриты, как правило, характерны для третьей стадии заболевания.

11. Опишите клинические проявления третьей стадии болезни Лайма.
Третья стадия заболевания протекает на фоне персистирующей инфекции и характеризуется *эпизодическими атаками асимметричного олигоартикулярного артрита крупных суставов*, особенно коленных. Со временем длительность периодов обострения артрита увеличивается от нескольких недель до нескольких месяцев, артрит приобретает персистирующее, хроническое течение. Приступы заболевания часто сопровождаются слабостью, но ни лихорадки, ни других общих симптомов не наблюдается. На третьей стадии может развиться хроническое поражение нервной системы: энцефалопатия (расстройства памяти, эмоциональной сферы и сна) и/или периферическая сенсорная нейропатия.

12. Расскажите о течении ХМЭ.
После возникновения первичного очага могут появляться вторичные высыпания, аналогичные по своему внешнему виду первичному очагу (эритематозные и кольцевидные). ХМЭ наблюдается на первых двух стадиях заболевания, для третьей стадии она нехарактерна. Чаще в Европе, чем в США, на третьей стадии болезни Лайма наблюдается хроническое поражение кожи — хронический атрофический акродерматит. Сначала появляется синюшность, припухлость кожи в месте поражения, затем формируется кожная атрофия. В этой стадии описано появление очагов уплотнения кожи (морфеа, или кольцевидная склеродермия).

13. Как лечить ХМЭ?
Начиная лечение ХМЭ, врач должен убедиться, что у больного нет никаких проявлений со стороны других органов и систем, подтверждающих диссеминацию возбудителя (например, кардиальных, неврологических расстройств). При отсутствии системного поражения назначают пероральный прием антибиотика в течение 10 дней. В целом по результатам исследования *in vitro* штаммы боррелий более чувствительны к амоксициллину, доксициклину, препаратам цефалоспоринового ряда второго и

третьего поколений, чем к пенициллину. Препаратами выбора являются доксициклин (100 мг внутрь 2 раза в день) или амоксициллин (500 мг внутрь 4 раза в день). Азитромицин (500 мг внутрь) в первый день, далее 250 мг внутрь ежедневно в течение 4 дней так же эффективен, как и предыдущие схемы лечения. Не назначайте доксициклин детям и беременным. Если у больного аллергия на препараты пенициллинового ряда, применяют цефуроксим (500 мг внутрь 2 раза в день), азитромицин или эритромицин (250 мг внутрь 4 раза в день). Эритромицин обладает меньшей эффективностью против боррелий.

14. Какие лабораторные исследования применяются для диагностики болезни Лайма?

Чаще всего используется метод иммуноферментного анализа (ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay). Этим методом измеряется содержание антител к боррелиям, но его результаты следует оценивать с осторожностью по нескольким причинам. Во-первых, еще не разработана единая методика проведения данного исследования для всех клинических лабораторий, а во-вторых, титр антител не является критерием степени активности заболевания. Как и в отношении многих других серологических исследований, при оценке результатов данного теста больше полагайтесь на свой клинический опыт и здравый смысл. Метод далек от совершенства, и по его результатам часто делаются неверные выводы.

Иммуноблоттинг (вестерн-блоттинг) можно использовать для определения в сыворотке больного антител к различным протеинам боррелий, разделенных методом электрофореза. Метод позволяет выявить антитела, перекрестно реагирующие с различными протеинами боррелий. Однако как метод скрининга при диагностике болезни Лайма он не пригоден из-за трудностей в интерпретации результатов и высокой стоимости. Сейчас разрабатывается новый метод, основанный на ПЦР, с помощью которого можно определять, какое лечение требуется больному на поздних стадиях заболевания или при рефрактерности к проводимой терапии.

15. Перечислите наиболее частые причины получения ложноотрицательных результатов диагностических исследований при болезни Лайма.

Специфические антитела к боррелиям на ранних стадиях заболевания могут еще не выявляться, что приводит к ложноотрицательным результатам исследований. Они могут обнаруживаться при использовании более чувствительных, чем ELISA, методов, например иммуноблоттинга, с помощью которого можно также определить период (стадию) течения заболевания — острый или реконвалесценции. Кроме того, раннее начало лечения антибиотиками (на первой стадии течения заболевания) — как в адекватных дозах, так и в дозах, не достаточных для полной ликвидации возбудителя из организма,— подавляет иммунный ответ, и антитела вырабатываются в количествах, не определяемых при использовании стандартных методов исследования.

16. При каких условиях наблюдаются ложноположительные результаты серологических исследований при болезни Лайма?

В эндемичных районах большая часть населения переносит болезнь Лайма в легкой форме и имеет антитела к боррелиям при отсутствии признаков острого или хронического заболевания. У пациентов, прошедших адекватный курс лечения, антитела к боррелиям обнаруживаются еще долго после полного выздоровления. При использовании теста ELISA может наблюдаться перекрестная реакция антител, направленных против других спирохет, с антигенами боррелий. Например, это происходит,

если у пациентов есть антитела к возбудителю сифилиса (*Treponema pallidum*) или пятнистой лихорадки Скалистых гор. Кроме того, во время стоматологических манипуляций происходит контакт организма со спирохетами, обитающими в полости рта (*Treponema denticola*), и если человек недавно посетил стоматолога, у него могут выявляться антитела (преимущественно класса IgM), которыми и будет обусловлен положительный результат теста ELISA. Неправильно сделанные из ложноположительных результатов данного исследования выводы приведут к тому, что больного будут лечить от боррелиоза, которого у него нет, а основное заболевание останется и нераспознанным, и без адекватного лечения.

При отсутствии единой методики проведения теста разные лаборатории могут давать как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты анализов. Серологические методы, несмотря на широкое их использование, обладают довольно сомнительной ценностью в диагностике болезни Лайма. По мнению автора, в связи с низким качеством проведения и малой специфичностью тест ELISA должен использоваться лишь в случаях, когда у больного подозревается наличие болезни Лайма и следует подтвердить это предположение. Но как метод скринингового обследования больных с различными жалобами неизвестной этиологии он совершенно непригоден, для этого необходим более специфичный тест.

17. Какие изменения лабораторных показателей наблюдаются при болезни Лайма?
Антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор обнаруживаются у больных, страдающих болезнью Лайма, не чаще, чем в общей популяции. Неврологические расстройства, возникающие на второй стадии болезни Лайма, нередко сопровождаются симптомами раздражения мозговых оболочек. При проведении люмбальной пункции, как и следует ожидать, выявляется умеренный плеоцитоз и повышение концентрации белка в ликворе. Такие же изменения в цереброспинальной жидкости наблюдаются при развитии хронического неврологического заболевания, хотя менингеальные симптомы при этом отсутствуют. В период обострения артрита цитоз в синовиальной жидкости может составлять от 1000 до 100 000/мм^3, с преимущественным преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов.

18. Как следует лечить болезнь Лайма на второй стадии? Почему?
До сих пор клинических исследований по лечению болезни Лайма на поздних стадиях не было проведено, поэтому единого мнения на этот счет не существует. Еще до открытия возбудителя заболевания, *Borrelia burgdorferi*, были предложены схемы лечения заболевания на ранней стадии пероральным приемом антибиотиков и в более позднюю стадию введением пенициллина внутривенно. На второй стадии показано внутривенное введение антибиотиков. При выраженных неврологических расстройствах или развитии атриовентрикулярной блокады высокой степени следует применять цефтриаксон (2 г в/в ежедневно в течение 2–4 нед) или цефотаксим (2 г через каждые 8 ч в течение 2–4 нед). Умеренные неврологические (например только паралич Белла) или кардиальные (атриовентрикулярная блокада первой степени с интервалом PR менее 0,3 с) нарушения можно лечить по схемам, разработанным для лечения ХМЭ (вопрос 13).

19. Как лечить болезнь Лайма на третьей стадии, или хронический артрит Лайма?
Следует отметить, что до сих пор развернутые проспективные клинические исследования, сравнивающие эффект различных схем применения антибиотиков для лечения третьей стадии болезни Лайма, не проводились. Если у больного имеется хронический

артрит без каких-либо неврологических расстройств, проводят курс антибиотикотерапии в течение 1 мес: доксициклин (100 мг внутрь 2 раза в день) или амоксициллин в комбинации с пробенецидом (по 500 мг каждого препарата внутрь 4 раза в день). Некоторые клиницисты рекомендуют лечить хронический артрит Лайма внутривенным введением антибиотиков по схемам, разработанным для второй стадии.

Если после адекватного лечения артрита пероральным введением антибиотиков развиваются неврологические проявления заболевания, то это считается абсолютным показанием к назначению внутривенного введения антибиотиков по схемам лечения второй стадии (описано выше). Препаратом выбора для лечения поздних стадий болезни Лайма является цефтриаксон, хотя прием доксициклина или комбинации амоксициллина с пробенецидом в течение месяца дает очень хороший эффект при артрите. У больных с рефрактерными к антимикробной терапии артритами применяются интраартикулярное введение кортикостероидов и синовэктомия.

20. Почему применение антибиотиков в лечении хронического артрита при болезни Лайма не всегда эффективно?

Эффект от применения антибиотиков при хроническом артрите может проявиться не сразу, а спустя некоторое время (до 3 мес), при этом не всегда выздоровление полное. У некоторых больных артрит не связан с персистенцией возбудителя. Хроническая воспалительная реакция, развившаяся на фоне инфекционного процесса, не угасает и после элиминации возбудителя, приводя к возникновению хронического артрита. Подтверждением этой гипотезы служит генетическая предрасположенность пациентов с определенными генами гистосовместимости II класса (HLA-DR4 и DR2) к развитию хронического артрита. Рациональный подход к лечению хронического артрита состоит в пероральном применении антибиотиков в течение 1 мес. Если в течение 3 месяцев положительный эффект не наблюдается, необходимо провести еще один антимикробный курс цефтриаксоном (2 г/сут в/в в течение 2–4 нед). При отсутствии положительной динамики нужно ставить вопрос о проведении синовэктомии.

21. Какие профилактические мероприятия следует проводить при укусах клещей в связи се широким распространением болезни Лайма?

На сегодняшний день нет четких рекомендаций, но опытные клиницисты не считают широкое применение антимикробных средств оправданным. В эндемичных районах часто используют прием антибиотиков внутрь, но этот подход неверен. Одно исследование, проведенное в эндемичном районе, показало, что частота возникновения серьезных побочных реакций на фоне приема антибиотиков по поводу укуса клеща так же высока, как и вероятность развития болезни Лайма у пациентов, не принимавших антибиотики. Чтобы не допустить эпидемии в районе, где бóльшая часть клещей инфицированы *Borrelia*, необходимо в первую очередь как можно раньше снимать клещей с тела (для того чтобы насосаться крови, клещу требуется несколько часов, только после этого происходит регургитация и возбудитель попадает в ранку), а также быть настороженными в отношении данного заболевания, диагностировать и лечить болезнь Лайма на ранних стадиях.

Избранная литература

Bakken L. L., Case K. L., Callister S. M. et al. Performance of 45 laboratories participating in a proficiency testing program for Lyme disease serology. JAMA, 268: 891–895, 1992.

Costello C. M., Steere A. C., Pinkerton R. E., Feder H. M. Jr. Prospective study of tick bites in an endemic area for Lyme disease. J. Infect. Dis., 159: 136–139, 1989.

Kunkel M. J. Therapeutic considerations in the treatment of Lyme disease. Resident Staff Physician, 38: 71–76, 1992.

Lightfoot R. W., Luft B. J., Rahn D. W. et al. Empiric parental antibiotic treatment of patients with fibromyalgia and fatigue and a positive serologic result for Lyme disease: A cost effective analysis. Ann. Intern. Med., 119: 503–509, 1993.

Logigian E. L., Kaplan R. F., Steere A. C. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N. Engl. J. Med., 323: 1438–1444, 1990.

Luft B. J., Gardner P., Lightfoot R. W. The appropriateness of parenteral antibiotic treatment for patients with presumed Lyme disease—joint position paper of the American College of Rheumatology and the Council of the Infectious Diseases Society of America. Ann. Intern. Med., 119: 518, 1993.

Luger S. W., Krauss E. Serologic tests for Lyme disease: Interlaboratory variability. Arch. Intern. Med., 150: 761–763, 1990.

Massarotti E. M., Luger S. W., Rahn D. W. et al. Treatment of early Lyme disease. Am. J. Med., 92: 396–403, 1992.

Nocton J. J., Dressler F., Rutledge B. J. et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. N. Engl. J. Med., 330: 229–234, 1994.

Steere A. C. Lyme disease. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1484–1491.

Steere A. C. et al. Erythema chronicum migrans & Lyme arthritis: The enlarging spectrum. Ann. Intern. Med., 86: 685–698, 1977.

Steere A. C. Lyme disease. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, GA, Arthritis Foundation, 1993, 201–203.

Steere A. C., Dwyer E., Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. N. Engl. J. Med., 323: 219–223, 1990.

Steere A. C., Levin R. E., Molloy P. J. et al. Treatment of Lyme arthritis. Arthritis Rheum., 37: 878–888, 1994.

ГЛАВА 44. ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ И КОСТЕЙ МИКОБАКТЕРИЯМИ И ГРИБАМИ

William R. Gilliland, M.D.

1. Как часто у больных туберкулезом развивается поражение костей и суставов?
Заболеваемость туберкулезом растет. Это связано с развитием данного заболевания у лиц, инфицированных ВИЧ. Наблюдается также относительный рост внелегочных форм туберкулеза (16–18 % на сегодняшний день по сравнению с 7,8 % в 1964 г.). Согласно последним данным, примерно у **1–3 %** больных имеется поражение костей и суставов.

2. Как происходит инфицирование костей и суставов?

Гематогенное распространение

Лимфогенная диссеминация из отдаленных очагов инфекции

Контактное распространение из близлежащих очагов инфекции

Хотя поражение суставов может развиваться в результате гематогенной диссеминации возбудителя, как правило, оно возникает вследствие распространения инфекции из близлежащих очагов остеомиелита. Таким образом, туберкулезный артрит представляет собой сочетанное поражение костной ткани и суставных поверхностей.

3. Кто входит в группу риска по заболеваемости туберкулезом костей и суставов?

Лица, злоупотребляющие алкоголем

ВИЧ-инфицированные

Иммигранты из стран с повышенной заболеваемостью туберкулезом

Лица, употребляющие наркотики

Люди пожилого и старческого возраста, находящиеся на домашнем уходе

Пациенты с различными иммунодефицитными состояниями

4. Какие кости и суставы наиболее часто поражаются при костно-суставной форме туберкулеза?

Туберкулез позвоночника (болезнь Потта) наблюдается в 50 % случаев. Грудной и поясничный отделы поражаются чаще, чем шейный отдел. Как правило, в процесс вовлекаются передние отделы тел позвонков и межпозвонковые диски, что приводит к прогрессирующему сужению межпозвонковых щелей, уплощению тел позвонков и в конечном итоге к кифозу. Хотя туберкулез может поражать только тела позвонков, распространяясь через диски, оставляя их интактными, возможно образование абсцессов поясничной мышцы, формирование хронических свищей и неврологических расстройств. Поражение крестцово-подвздошных сочленений наблюдается редко и в большинстве случаев бывает односторонним.

Туберкулез периферических суставов, как правило, характерен для тех, что несут весовую нагрузку — тазобедренных, коленных или голеностопных. Обычно наблюдается моноартикулярный артрит. Сначала формируется очаг в субхондральных слоях костной ткани, затем процесс распространяется на хрящ, разрушая его. Поэтому сужение суставной щели происходит уже на поздних стадиях туберкулезного процесса. Часто выявляются очаги деструкции в эпифизах костей.

Очаги **остеомиелита** могут выявляться только в костях конечностей. У взрослых чаще поражаются метафизы длинных костей. У детей — пястные кости и фаланги.

5. Перечислите характерные клинические проявления туберкулеза костей и суставов.

Туберкулез позвоночника. Боль в спине, мышечные спазмы, локальная болезненность, кифоз, сдавление нервных корешков и спинного мозга, микотическая аневризма аорты.

Туберкулез периферических суставов. Тазобедренный сустав — боль в бедре, паховой области или колене; хромота (особенно у детей), атрофия мышц.

Коленный сустав — постепенно нарастающие боль, припухлость в области сустава, хромота, уменьшение объема движений в суставе.

Кисть/запястье — туннельный синдром запястного канала, припухлость, боль.

Остеомиелит. Боль, разрушение костной ткани, выявляемое при рентгенографии, дактилиты (особенно у детей).

Общие, конституциональные, симптомы часто **отсутствуют**.

6. Что такое артрит Понсе (Poncet)?

Это острый полиартрит (видимо, реактивный), который развивается у больных с легочными или висцеральными формами туберкулеза. Микобактерии туберкулеза из синовиальной жидкости пораженных суставов не высеваются.

7. Как поставить диагноз костно-суставной формы туберкулеза?

Диагноз считается установленным, когда в тканях или синовиальной жидкости больного выявляются *Mycobacterium tuberculosis* (МТ). Приводим данные о диагностической ценности некоторых исследований:

мазок синовиальной жидкости на МТ	20 %;
посев синовиальной жидкости на МТ	80 %;
биопсия синовиальной мембраны и посев	> 90 %.

При исследовании синовиальной жидкости практически у всех больных выявляется повышение в ней концентрации белка, в 60 % случаев наблюдается снижение концентрации глюкозы. Уровень цитоза может быть различным — от 1000 до 100 000/мм^3, но в большинстве случаев он составляет 10 000–20 000/мм^3 с преобладанием полиморфно-ядерных лейкоцитов. При биопсии синовиальной мембраны, как правило, обнаруживаются гранулемы с казеозным распадом. Остеомиелит диагностируется методом пункционной биопсии, выявляющей гранулематозное воспаление, которое может и не приводить к развитию казеозного некроза.

8. Какова диагностическая ценность туберкулиновых кожных проб у больных, страдающих костно-суставной формой туберкулеза?

Внутрикожная туберкулиновая проба с использованием очищенного белкового деривата положительна практически у всех больных, страдающих костно-суставной формой туберкулеза. Однако результаты кожных проб сложны для интерпретации при анергии (например, у пациентов, составляющих группу риска по заболеваемости туберкулезом).

9. Каковы типичные рентгенографические признаки костно-суставной формы туберкулеза?

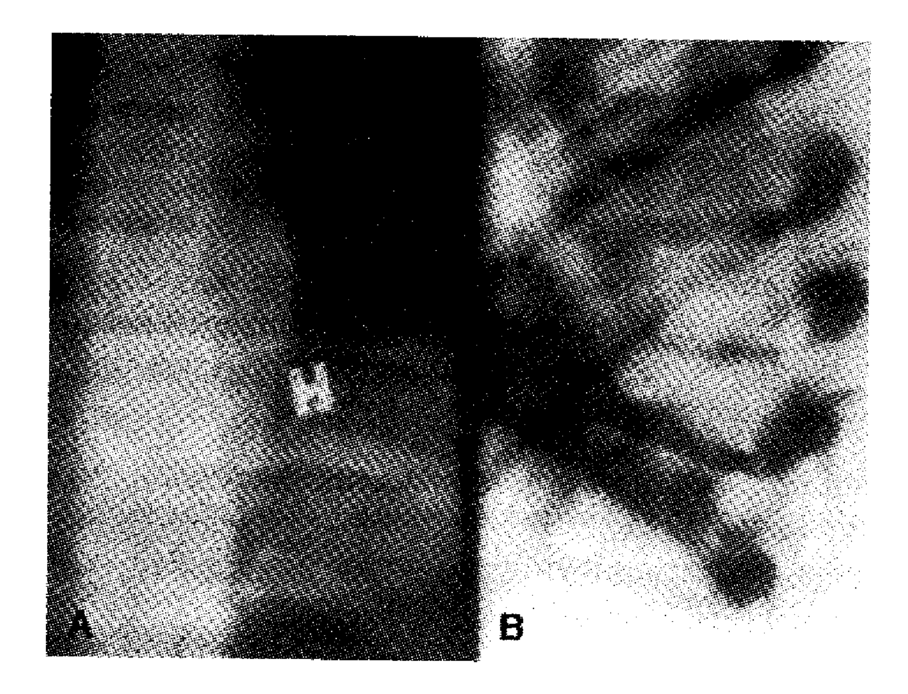
Патогномоничных признаков туберкулезного поражения скелета не существует. Однако диагностическими можно считать следующие изменения, выявляемые при рентгенографии.

Позвоночник

- Сужение межпозвоночных пространств, уплощение тел позвонков
- Очаги деструкции в передних отделах тел позвонков
- Выраженное разрушение позвонков с относительной сохранностью дискового пространства

Периферические суставы

- Очаги деструкции костной ткани вблизи суставных поверхностей со слабо выраженной периостальной реакцией
- Отечность мягких тканей и остеопороз
- Эрозии костной ткани вблизи суставных поверхностей (субхондральные)
- Разрушение суставных поверхностей (поздние стадии заболевания)



А. Формирование паравертебрального абсцесса в грудном отделе позвоночника. Передняя проекция. В. Разрушение передних отделов тел позвонков с развитием кифоза под острым углом (болезнь Потта). Боковая проекция. (Из: The Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

10. Как лечить туберкулез костей и суставов?

Большинство схем лечения разработаны на основе терапии легочных форм туберкулеза. Некоторые авторы до сих пор применяют длительные курсы химиотерапии (1–2 года), но в настоящее время рекомендуется краткосрочное (9 мес) лечение, как при легочных формах туберкулеза.

Типичный длительный курс химиотерапии включает назначение **изониазида** (5 мг/кг, до 300 мг в день внутрь ежедневно), **рифампицина** (10 мг/кг, до 600 мг в день внутрь ежедневно) и **пиразинамида** (15–30 мг/кг, до 2 г ежедневно). Прием пиразинамида прекращают через 2 мес от начала лечения. Если имеется (или возможна) лекарственная устойчивость микобактерий или если больной получал ранее противотуберкулезное лечение, к данной схеме следует добавить **этамбутол** (15 мг/кг ежедневно).

Для лечения артрита или минимальных проявлений остеомиелита достаточно применения специфической химиотерапии. Однако при распространенном костном туберкулезном процессе или сопутствующих неврологических нарушениях часто требуется хирургическое вмешательство для санации абсцессов и ускорения выздоровления.

11. Какие проявления со стороны костно-мышечной системы вызываются атипичными микобактериями?

Атипичные микобактерии, в отличие от *Mycobacterium tuberculosis*, поражают сухожилия и суставы кистей рук. Как правило, кисти рук повреждаются в 50 % случаев, а коленные суставы — только в 20 %. Полиартрит наблюдается очень редко.

Mycobacterium avium-intracellulare (MAI)

Наиболее часто вызывают системное поражение мышц у ВИЧ-инфицированных пациентов

Есть подробные описания тендосиновитов, бурситов и остеомиелитов, вызванных этими микроорганизмами

Mycobacterium kansasii

Большинство случаев заболевания имели место в юго-восточных штатах США

Вызывает все перечисленные для MAI синдромы, для этого микроорганизма характерно возникновение рецидивов после полного эндопротезирования тазобедренного сустава

Mycobacterium marinum

Водный микроорганизм, представляет опасность для людей, чья профессия связана с водой: людей, чистящих устриц, любителей аквариумов и т. д.

Классические проявления — тендосиновиты сухожилий кистей рук и запястья, хотя также описаны синовиты и остеомиелиты

12. Какие состояния предрасполагают к развитию инфекции, вызванной атипичными микобактериями?

- Предшествующая травма или хирургическое вмешательство.
- Введение кортикостероидов в сустав.
- Повреждение кожи кистей рук или пальцев.

13. Какие поражения костно-мышечной системы наблюдаются при лепре?

Лепрозная узловатая эритема наблюдается при лепроматозной лепре. Возможно, это проявление реактивного артрита. Клинические симптомы включают повышение температуры тела, увеличение подкожных лимфатических узлов, артралгии или истинный артрит.

Симметричный полиартрит характеризуется постепенным началом и поражает лучезапястный сустав, мелкие суставы кистей рук и стоп, а также коленные суставы. Наиболее часто наблюдается при туберкулоидной и пограничной лепре.

Поражение костей как следствие нейропатии проявляется резорбцией дистальных головок пястных костей, очагами асептических некрозов, изменениями кистей рук по типу "когтистой лапы" и нейрогенной артропатией Шарко.

При **лепроматозных очагах инфекции костей**, как правило, поражаются дистальные фаланги.

14. Перечислите клинические формы грибкового поражения костей и суставов.

Наиболее частым грибковым поражением костно-мышечной системы является **остеомиелит. Септический артрит** может развиваться либо вследствие распространения инфекции из близлежащего очага костного поражения, либо, намного реже, из-за инокуляции при травмах или гематогенного распространения. Как правило, наблюдается вялотекущий моноартрит, диагностика которого затягивается на многие месяцы и даже годы. Острое течение артритов нехарактерно, исключение составляют инфекции, вызванные грибами рода *Candida* и *Blastomyces*.

15. Какова диагностическая ценность исследования и посева синовиальной жидкости при грибковых септических артритах?

Как и при туберкулезном артрите, **уровень цитоза** может варьироваться в широких пределах. Обычно лейкоцитоз составляет 10 000–60 000/мм^3 с преобладанием либо полиморфно-ядерных клеток, либо мононуклеаров.

Посев синовиальной жидкости, безусловно, необходим для установления точного диагноза, однако нередко вырастает слишком малое количество колоний. Персонал лаборатории должен быть предупрежден о возможности грибкового поражения и не должен использовать среды, содержащие какие-либо ингибиторы роста.

16. Перечислите виды грибков, способных вызвать артриты.

ГЛУБОКИЕ МИКОЗЫ	ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ГЛУБОКИЕ МИКОЗЫ
Histoplasma capsulatum *Cryptococcus neoformans* *Coccidioides immitis* *Blastomyces dermatitidis* *Maduromycoses*	*Sporothrix schenckii* *Candida* species *Aspergillus fumigatus*

17. Как происходит заражение данными грибами? Существуют ли эндемичные районы инфекции?

Эпидемиология грибковых инфекций, вызывающих развитие септических артритов

ВОЗБУДИТЕЛИ ГРИБКОВЫХ ИНФЕКЦИЙ	ПУТЬ ЗАРАЖЕНИЯ	ГЕОГРАФИЧЕСКИЕ ЗОНЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ
Histoplasma capsulatum	Аэрогенный — при вдыхании частиц почвы, загрязненной выделениями птиц (особенно кур) или летучих мышей	Повсеместно, в США большинство случаев заболевания приходится на долины рек Огайо и Миссисипи
Cryptococcus neoformans	Аэрогенный — при вдыхании частиц испражнений голубей; инфекция преимущественно развивается у людей с ослабленным иммунитетом	Повсеместно
Coccidioides immitis	Аэрогенный — особенно в сухую погоду; инфекция преимущественно развивается у людей с ослабленным иммунитетом и ВИЧ-инфицированных	Юго-восточные штаты США, Центральная и Южная Африка (особенно в пустынных и полупустынных регионах)
Blastomyces dermatitidis	Как правило, аэрогенный; описаны редкие случаи передачи инфекции от собак к человеку и от человека к человеку, а также инокуляция возбудителя; мужчины заболевают в 9 раз чаще женщин	Бассейны рек Огайо и Миссисипи, восточное побережье США, Канада, Европа, Африка и северные районы Южной Америки
Sporothrix schenckii	Инокуляция гриба при царапинах или занозах; системное заболевание, возможно, возникает при аэрогенном заражении; инфекция преимущественно развивается у людей со сниженным иммунным статусом, лиц, злоупотребляющих алкоголем, и садовников	Повсеместно
Candida species	Эндогенное распространение; инфекция часто развивается у недоношенных детей и других лиц со сниженным иммунным статусом (онкологических больных; при наличии постоянного катетера; различных состояниях, сопровождающихся иммуносупрессией; приеме антибиотиков широкого спектра действия)	Повсеместно
Aspergillus fumigatus	Вдыхание частиц гниющих растений или загрязненного больничного воздуха; инфекция преимущественно развивается у хирургических больных или больных с травмами, а также у лиц с ослабленным иммунитетом	Повсеместно
Madurella species	Инфицирование босых стоп аэробными бактериями или истинными грибками	Повсеместно, но характерна больше для стран с тропическим климатом, где не носят обувь (в США встречается редко)

12 Зак. 3514

18. Как поражаются кости и суставы при развитии инфекции, вызванной данными грибами? Какова их типичная локализация?

Histoplasma capsulatum. При остром течении заболевания наблюдается полиартрит, который может сопровождаться узловатой эритемой. При хроническом течении такие проявления развиваются очень редко.

Cryptococcus neoformans. В 5–10 % случаев развивается остеомиелит. Артрит возникает очень редко, при этом почти всегда поражается коленный сустав.

Coccidioides immitis. Поражение костей и суставов наблюдается в 10–50 % случаев при диссеминации за пределы легких. Могут развиваться множественные очаги поражения костной ткани, но что касается артрита, то наиболее часто наблюдается моноартрит коленного сустава.

Blastomyces dermatitidis. Поражение костей и суставов развивается у 20–60 % больных с распространенным инфекционным поражением. Типично появление очагов инфекции в позвонках, ребрах, большеберцовой кости, костях черепа и стоп. Однако синовит, как правило, возникает только в одном суставе.

Sporothrix schenckii. Поражение костей и суставов наблюдается в 80 % случаев. Артрит носит моно- или олигоартикулярный характер.

Candida sp. Редко, однако число случаев возрастает в результате все более частого применения антибиотиков широкого спектра действия и длительных катетеризаций вен и полостей.

Aspergillus fumigatus. Остеомиелиты и артриты встречаются редко.

Madurella sp. Остеомиелиты и артриты наблюдаются часто, они развиваются из-за распространения инфекции из мягких тканей в кости, фасции и суставы.

19. Как лечить грибковые септические артриты?

Наиболее эффективным препаратом против большинства видов грибков является **амфотерицин В.** Применение ограничивается его высокой токсичностью. Продолжительность терапии зависит от вида возбудителя, степени тяжести заболевания, наличия положительной динамики при лечении, а также побочных эффектов и переносимости препарата. Как правило, в среднем курс лечения — 6–12 нед, общая доза препарата при этом составляет 1–3 г.

Также используются 5-фторцитозин, кетоконазол и флюконазол. К 5-фторцитозину быстро формируется лекарственная устойчивость возбудителя, поэтому его следует комбинировать с амфотерицином В. Хотя пероральные противогрибковые препараты используются все шире, их роль в лечении системных микозов до конца не выяснена. При резистентности к лекарственной терапии показана хирургическая санация очагов инфекции.

Избранная литература

Alarcon G. S. Arthritis due to tuberculosis, fungal infections, and parasites. Curr. Opin. Rheumatol., 4: 516–519, 1992.

Almekinders L. C., Greene W. B. Vertebral Candida infections: A case report and review of the literature. Clin. Orthop., 267: 174–178, 1991.

Bried J. M., Galgiani J. N. *Coccidioides immitis* infections in bones and joints. Clin. Orthop., 211: 235–243, 1986.

Cuellar M. L., Silveira L. H., Espinoza L. R. Fungal arthritis. Ann. Rheum. Dis., 51: 690–697, 1992.

Evanchick C. C., Davis D. E., Harrington T. M. Tuberculosis of peripheral joints: An often missed diagnosis. J. Rheumatol., 13: 187–189, 1986.

Garrido G., Gomez-Reino J. J., Fernandez-Dapica P. et al. A review of peripheral tuberculous arthritis. Semin. Arthritis Rheumatol., 18: 142–149, 1988.

Marcus J., Grossman M. E., Yunakov M. J., Rappaport F. Disseminated candidiasis, Candida arthritis, and unilateral skin lesions. J. Am. Acad. Dermatol., 26: 295–297, 1992.

Meier J. L. Mycobacterial and fungal infections of bone and joints. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 408–414, 1994.

Meier J. L., Hoffman G. S. Mycobacterial and fungal infections. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1467–1483.

Messner R. P. Arthritis due to mycobacteria, fungi, and parasites. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 2035–2046.

Robert M. E., Kauffman C. A. Blastomycoses presenting as polyarticular septic arthritis. J. Rheumatol., 15: 1438–1442, 1988.

ГЛАВА 45. ВИРУСНЫЕ АРТРИТЫ

Cynthia Rubio, M.D.

1. Перечислите три главные особенности вирусных артритов.

- Вирусные артриты часто развиваются в продромальном периоде вирусного заболевания во время появления типичной для данной инфекции кожной сыпи.
- Наиболее часто вирусные артриты в США проявляются симметричным поражением мелких суставов, хотя для каждого возбудителя характерна своя клиническая картина поражения суставов и мягких тканей.
- Во всех случаях артрит, возникающий на фоне вирусной инфекции, не сопровождается разрушением сустава и не приводит к развитию какого-либо хронического заболевания сустава.

ГЕПАТИТЫ

2. Описано частое развитие артритов на фоне гепатита В. Расскажите о клиническом течении гепатита, вызванного вирусом гепатита В (HBV).

В 1960-е гг. установлено, что "австралийский антиген" является маркером HBV-инфекции, что оказало большую помощь в проведении исследований данного заболевания. HBV содержит двуспиральную ДНК, в сердцевине нуклеокапсида имеется две антигенные структуры: сердцевинный антиген гепатита В (HBcAg) и HBeAg. Нуклеокапсид окружен липопротеидной оболочкой, содержащей поверхностный антиген (HBsAg).

Путь передачи HBV преимущественно парентеральный. У большинства пациентов после инфицирования течение заболевания бессимптомное, но обнаруживается

выработка антител к HBsAg. Острая желтушная форма вирусного гепатита В развивается через 40–180 дней после заражения. Примерно в 10 % случаев гепатит В переходит в хроническую форму, о чем свидетельствует наличие HBeAg, антител к HBcAg и HBsAg в сыворотке крови больного. У 30 % таких больных развивается хронический активный гепатит.

3. Какие симптомы артрита наблюдаются при вирусном гепатите В?

У больных, страдающих вирусным гепатитом В, артралгии и/или артриты наблюдаются в 10–25 % случаев. Как правило, клинические признаки поражения суставов возникают в продромальном периоде острого вирусного гепатита В за несколько дней или недель до появления желтухи. Суставной синдром характеризуется внезапным началом, протекает либо по типу симметричного поражения, захватывающего все новые суставы, либо носит мигрирующий характер с преимущественным вовлечением мелких суставов кистей и коленных суставов. Отмечается утренняя скованность и боли; эти симптомы наблюдаются в течение 1–3 нед. При остром гепатите клинические проявления со стороны суставов проходят самостоятельно, без их повреждения переходя в хроническое заболевание. У больных с хроническим гепатитом артралгии и/или артриты могут наблюдаться постоянно или возникать через длительные промежутки времени.

4. С чем связано развитие симптомов артрита при HBV-инфекции?

Клинические проявления поражения суставов возникают в результате отложения иммунных комплексов HBsAg–анти-HBsAg в синовиальной ткани суставов, что приводит к возникновению вторичной неспецифической воспалительной реакции. При наличии симптомов артрита продукция антител к HBsAg начинается раньше, чем в случаях, когда поражение суставов не наблюдается.

5. Назовите еще два хорошо изученных ревматических синдрома, которые могут появляться при HBV-инфекции.

1. Узелковый полиартериит.
2. Смешанная эссенциальная криоглобулинемия.

6. Какие антитела к вирусу гепатита В в сыворотке крови и какие изменения лабораторных показателей обнаруживаются при HBV-инфекции с суставным синдромом?

Диагноз HBV-инфекции устанавливается на основании выявления в сыворотке крови больного одного или нескольких антигенов вируса гепатита В или антител к этим антигенам. Как правило, в период клинических проявлений со стороны суставов в сыворотке крови присутствует HBsAg. С появлением желтухи и исчезновением суставного синдрома титр HBsAg уменьшается, а содержание антител к HBsAg повышается. Изменяются также лабораторные показатели функции печени; концентрации фракций комплемента CH50, C3 и C4 либо в пределах нормы, либо снижены; исследование синовиальной жидкости выявляет признаки воспаления — повышение содержания белка, лейкоцитоз, концентрация глюкозы в пределах нормы. Может обнаруживаться ревматоидный фактор в низком титре.

7. Как лечить больного с суставным синдромом на фоне HBV-инфекции?

Лечение поражений суставов на фоне HBV-инфекции включает неспецифическую терапию противовоспалительными средствами и покой вовлеченных в процесс суста-

вов. Одному больному с хроническим активным гепатитом, персистирующим артритом и тендосиновитом провели курс лечения α-интерфероном. После 14 нед терапии у больного в сыворотке крови перестал определяться HBsAg и появились анти-HBsAg-антитела. Проявления суставного синдрома исчезли через несколько месяцев.

8. Какие ревматические проявления могут развиваться после вакцинации против гепатита В?

Описано несколько ревматических синдромов, развивающихся после применения рекомбинантной вакцины против гепатита В: полиартрит, узловатая эритема и увеит. Подобные осложнения вакцинации наблюдаются редко.

9. Развиваются ли ревматические симптомы при гепатите, вызванном вирусом гепатита А?

Внепеченочные проявления гепатита А наблюдаются редко. Артралгии и сыпь появляются у 10–14 % больных, как правило в начале острого периода заболевания.

10. Какие ревматические проявления наблюдаются при гепатите, вызванном вирусом гепатита С?

70–90 % вирусных гепатитов "ни А, ни В" вызываются вирусом гепатита С. Доказана прямая связь между вирусом гепатита С и смешанной эссенциальной криоглобулинемией. Описано несколько случаев артрита, ассоциированного с гепатитом "ни А, ни В", сообщается также о развитии артритов, связанных с вирусом гепатита С. Однако пока мало наблюдений, чтобы говорить об определенном клиническом синдроме.

КРАСНУХА

11. Краснуха и вакцинация против нее часто сопровождаются суставным синдромом. В какой период заболевания появляются симптомы поражения суставов?

Клинические проявления краснухи наблюдаются в 50–75 % случаев заболевания и характеризуются внезапным появлением вирусной экзантемы (макулопапулезная сыпь) и выраженного лимфаденита. Сыпь может быть умеренной или обильной. Инкубационный период составляет в среднем 18 дней. Сначала на лице появляются бледно-розовые макулопапулезные элементы, а затем сыпь распространяется центрифугально на туловище и конечности, не затрагивая ладони и подошвы. Клинические проявления со стороны суставов характеризуются внезапным началом и обнаруживаются за несколько дней до или через несколько дней после появления сыпи.

12. У каких больных обычно наблюдаются симптомы вовлечения суставов?

Наиболее часто поражения суставов при краснухе наблюдаются у женщин в возрасте 20–40 лет. Примерно у 30 % женщин и 6 % мужчин течение краснухи осложняется суставным синдромом.

13. Опишите типичные проявления поражения суставов, развивающиеся при краснухе.

Поражения симметричны, вовлекаются в первую очередь мелкие суставы кисти, затем коленные, лучезапястные, голеностопные и локтевые. Развитие туннельного синдрома запястья вследствие периартрита и тендосиновита — хорошо известное осложнение краснухи. Суставной синдром, как правило, разрешается самостоятельно, однако имеются сообщения о хроническом течении (годами) артрита без деструкции.

14. Что известно о патогенезе клинических проявлений со стороны суставов при краснухе.

Установлено, что вирус краснухи и некоторые вакцинные штаммы способны к репликации в синовиальной ткани. Сообщалось также, что при артритах, ассоциированных с вирусом краснухи, вирус персистирует в синовиальной ткани. Все это подтверждает предположение о том, что суставной синдром возникает вследствие активной репликации вируса в синовиальных клетках. Однако в тканях пораженных суставов были обнаружены также иммунные комплексы. Недавно появились сообщения о выделении вируса краснухи из лимфоцитов пациентов, несколько лет назад перенесших артрит на фоне краснухи. Вирус, персистирующий в лимфоцитах, может служить либо источником прямого инфицирования суставов в отдаленном периоде, либо стимулировать продукцию антител с последующим образованием иммунных комплексов.

15. Какие характерные изменения лабораторных показателей наблюдаются при артрите, вызванном вирусом краснухи?

Диагноз краснухи устанавливается либо при непосредственном выделении вируса из смывов с носоглотки, либо с помощью серологических методов: реакции торможения гемагглютинации (РТГА) или реакции связывания комплемента (РСК). Других характерных изменений лабораторных показателей у больных с артритами, вызванными вирусом краснухи, нет. В синовиальной жидкости иногда обнаруживается вирус краснухи, умеренно повышено содержание белка и лейкоцитов (преобладают мононуклеарные клетки).

16. Как лечить артрит?

Как и при всех артритах вирусной этиологии, специфической терапии нет. Эффективно назначение противовоспалительных средств и ограничение движений в суставе.

17. Опишите клинические проявления со стороны суставов, развивающиеся после вакцинации против краснухи.

Симптомы поражения суставов развиваются через 2 нед после вакцинации (время, необходимое для выработки антител к аттенуированному штамму вируса, нанесенному на слизистую оболочку глотки). Суставной синдром аналогичен таковому при обычной краснухе, однако в данном случае чаще поражаются коленные суставы, чем мелкие суставы кисти. Частота возникновения артралгий или артритов после вакцинации у взрослых женщин достаточно высока – около 55 %, но длительное течение (> 8 мес) наблюдается гораздо реже. У детей подобные осложнения отмечаются в 1–5 % случаев.

Симптомы поражения суставов длятся 1–5 дней и проходят самостоятельно. Рецидивирование суставного синдрома нехарактерно, оно описано у 1,3 % пациентов. Пока не удалось доказать, что при этом развивается какая-либо форма хронического артрита.

18. Какие неблагоприятные побочные эффекты могут развиваться после вакцинации против краснухи и коклюша?

В 1991 г. Медицинским институтом национальной академии наук, по данным различных наблюдений, была установлена связь между штаммом RA 27/3 вируса краснухи (который используется для вакцинации в США с 1979 г.) и хроническим артритом у взрослых женщин. Также было отмечено, что доказательств в пользу данного предположения все же недостаточно. У детей риск развития

симптомов со стороны костно-мышечной системы был повышен только у девочек и составил 3,5. Большинство проявлений были умеренно выражены и разрешались самостоятельно.

ДРУГИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

19. Какие заболевания вызываются парвовирусом человека B19 (HPV B19)?

- Вирус является основной причиной развития **транзиторных апластических кризов** у больных с хроническими гемолитическими анемиями.
- В начале XX в. педиатры присвоили всем детским инфекционным заболеваниям, сопровождающимся сыпью, номера. **Инфекционная эритема** получила пятый номер, поэтому ее еще называют "пятой болезнью". У детей на щеках возникают ярко-красные сливающиеся элементы, придавая лицу "пылающий" вид. В настоящее время установлено, что возбудителем этой инфекции является HPV B19.

20. Каково клиническое течение HPV-инфекции?

По данным клинического исследования, проведенного на добровольцах, через 6 дней после заражения у людей, не имевших в сыворотке крови анти-HPV-антител класса IgG, развивалась виремия. На 2-й неделе после заражения в сыворотке крови появились анти-HPV-антитела класса IgM. Инфекция протекала в две стадии. В период виремии у некоторых добровольцев возникали симптомы, сходные с простудными, у других эта стадия протекала бессимптомно. Появление в сыворотке крови анти-HPV-антител класса IgM сопровождалось прекращением виремии и развитием клинической картины заболевания, характеризующейся появлением сыпи, артралгий и артритов. Кроме того, отсутствовали ретикулоциты и, в некоторых случаях, нейтропения, лимфопения и тромбоцитопения.

21. Опишите проявления со стороны суставов при HPV-инфекции.

Поражение суставов, наблюдаемое при парвовирусной инфекции, по своим проявлениям аналогично таковым при краснухе или после противовирусной вакцинации. Суставной синдром характеризуется внезапным началом; возникает симметричный полиартрит периферических мелких суставов, с преимущественным поражением кисти и лучезапястных суставов. Эти проявления чаще наблюдаются у взрослых, чем у детей, и чаще у женщин, чем у мужчин. Как правило, симптомы быстро проходят, однако у некоторых больных артрит длится месяцами и даже годами. Как и при других вирусных поражениях, после выздоровления не остается ни признаков повреждения структуры сустава, ни выраженной потери его функции.

Поражение суставов развивается вторично в результате неспецифической воспалительной реакции в ответ на отложение иммунных комплексов в синовиальной ткани.

22. Как устанавливается диагноз инфекции, вызванной HPV B19?

Диагноз текущей или недавно перенесенной инфекции, вызванной HPV B19, устанавливается на основании обнаружения в сыворотке крови анти-HPV-антител класса IgM. Повышенное содержание вирусспецифичных антител класса IgM в сыворотке крови наблюдается в течение нескольких недель или месяцев, а антитела класса IgG появляются через несколько недель после заражения и сохраняются многие годы. Ревматоидный фактор при HPV-инфекции не обнаруживается.

23. Почему важно диагностировать инфекцию, вызванную HPV B19?

Клинические проявления инфекции, вызываемой HPV B19, очень схожи с проявлениями ревматоидного артрита у взрослых, а также ювенильной формы РА, особенно если нет классических высыпаний, характерных для инфекционной эритемы, и продолжительность заболевания составляет более 2 мес. Хотя специфическое лечение HPV-инфекции не разработано, правильно поставленный диагноз позволяет избежать назначения ненужной в данном случае антиревматической терапии.

24. Какие пять альфавирусов вызывают инфекционные заболевания, характеризующиеся в основном появлением ревматических симптомов?

АЛЬФАВИРУСЫ	АРЕАЛ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
Вирус Чикунгунья	Восточная Африка, Индия, Юго-Восточная Азия, Филиппины
Вирус О'нионг-нионг	Восточная Африка
Вирус Росс-Ривер	Австралия, Новая Зеландия, острова в южной части Тихого океана
Вирус Майяро	Южная Америка
Вирус Синдбис	Европа, Азия, Африка, Австралия, Филиппины

25. Перечислите клинические синдромы, возникающие при инфекционных заболеваниях, вызываемых альфавирусами.

Заболевания, вызываемые этими пятью альфавирусами, характеризуются множеством клинических проявлений, из которых лихорадка, артриты и сыпь встречаются чаще всего и наиболее характерны. Артриты могут быть тяжелыми. Преимущественно поражаются мелкие суставы кистей, лучезапястные, локтевые, коленные и голеностопные суставы. В большинстве случаев развивается симметричный полиартрит, который исчезает через 3–7 дней. Описаны также случаи сохранения суставного синдрома более года, однако никаких признаков необратимого повреждения суставов не выявлено.

26. Какова клиническая картина эпидемического паротита?

Вирус эпидемического паротита относится к семейству парамиксовирусов (*Paramyxoviridae*). Вирион содержит одноцепочечную РНК, покрытую липопротеиновой оболочкой. В 20–40 % случаев эпидемический паротит протекает без ярких клинических проявлений, которые включают постепенное повышение температуры, потерю аппетита, недомогание, головные боли, миалгии и воспаление околоушной слюнной железы. Эпидемический паротит осложняется развитием эпидидимита и орхита у 20–30 % мужчин постпубертатного возраста. Это самое частое поражение железистой ткани после поражения слюнных желез. Изменения со стороны центральной нервной системы возникают примерно в 1 из 6000 случаев. Относительно часто регистрируется паротитный миокардит.

27. В какой период заболевания у больных эпидемическим паротитом развивается поражение опорно-двигательного аппарата?

Артрит — редкое проявление эпидемического паротита. Как правило, через 1–3 нед после исчезновения клинической симптоматики паротита у больных развивается полиартрит, носящий мигрирующий характер и поражающий только крупные суставы. Продолжительность заболевания различна, но обычно все заканчивается через 2 нед полным выздоровлением без остаточных явлений со стороны суставов.

28. Наблюдаются ли симптомы поражения суставов при энтеровирусных инфекциях?

Да. Вирусы Коксаки и ECHO-вирусы, относящиеся к энтеровирусам, способны вызывать широкий спектр различных заболеваний. У некоторых пациентов, инфицированных вирусами Коксаки и ECHO, описаны артриты как крупных, так и мелких суставов, проходящие без лечения.

29. Часто ли возникают артриты при клинически выраженных инфекциях, вызванных герпесвирусами?

Артрит редко осложняет течение этих заболеваний. К семейству *Herpetoviridae* относятся вирусы простого герпеса, вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса, вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус.

Избранная литература

Biasi D., De Sandre G., Bambara L. M. et al. A new case of reactive arthritis after hepatitis B vaccination. Clin. Exp. Rheumatol., 11: 215, 1993.

Ford D. K., Reid G. D., Tingle A. J. et al. Sequential follow up observations of a patient with rubella associated persistent arthritis. Ann. Rheum. Dis., 51: 407, 1992.

Gran J. T., Johnsen V., Myklebust G., Nordbo S. A. The variable clinical picture of arthritis induced by human parvovirus B19. Scand. J. Rheumatol., 24: 174, 1995.

Howson C. P., Katz M., Johnson R. B. Jr., Fineberg H. V. Special report from the Institute of Medicine — Chronic arthritis after rubella vaccination. Clin. Infect. Dis., 15: 307, 1992.

Kelly W. N., Harris E. D. Jr., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1989.

Miki N. P. H., Chantler J. K. Differential ability of wild-type and vaccine strains of rubella virus to replicate and persist in human joint tissue. Clin. Exp. Rheumatol., 10: 3, 1992.

Naides S. J. Viral infection including HIV and AIDS. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 468, 1993.

Nocton J. J., Miller L. C., Tucker L. B., Schaller J. G. Human parvovirus B19-associated arthritis in children. J. Pediatr., 122: 186, 1992.

Rotbart H. A. Human parvovirus infections. Annu. Rev. Med., 41: 25, 1990.

Scully L. J., Karayiannis P., Thomas H. C. Interferon therapy is effective in treatment of hepatitis B-induced polyarthritis. Dig. Dis. Sci., 37: 1757, 1992.

Siegel L. B., Cohn L., Nashel D. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. Semin. Arthritis Rheum., 23: 149, 1993.

ГЛАВА 46. РЕВМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Daniel F. Battafarano, D.O.

1. Какие ревматические проявления встречаются при ВИЧ-инфекции?

Поражение суставов
- Артралгии
- Синдром Рейтера
- Псориатический артрит
- Недифференцируемая спондилоартропатия
- Артрит, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией
- Болевой суставной синдром

Поражение мышц
- Миалгии
- Полимиозит/дерматомиозит
- Миопатия (например кахексия при ВИЧ-инфекции, а также миопатия, развивающаяся на фоне приема зидовудина [азидотимидина])

Синдром Шегрена, ассоциированный со СПИД

Васкулиты

Инфекции
- Септические артриты
- Остеомиелиты
- Гнойные миозиты

Другие
- "Ревматизм мягких тканей" (синовиты, бурситы)
- Фибромиалгия
- Асептические некрозы
- Гипертрофическая остеоартропатия

(По: Espinoza L. R. Retrovirus-associated rheumatic syndromes. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12 ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 2087–2100.)

2. Участвует ли ВИЧ-инфекция непосредственно в механизмах развития ревматических синдромов?

Участие ВИЧ-инфекции в развитии ревматических проявлений не доказано. Специфические механизмы до сих пор неясны. Как правило, ревматические проявления возникают на фоне глубокого иммунодефицита, что подтверждает предположение об отсутствии какого-либо участия CD4-лимфоцитов в данном процессе. Возможно, CD8-лимфоциты являются центральным звеном в механизмах патогенеза. Существует лишь одна приемлемая гипотеза, объясняющая возникновение синдрома Рейтера при СПИД,– течение оппортунистических инфекций может осложняться реактивным артритом. Объяснить причины развития других ревматических синдромов очень трудно.

3. Какую роль в развитии СПИД-ассоциированных ревматических проявлений играют аутоантитела?

У ВИЧ-инфицированных обнаруживается множество аутоантител в сыворотке крови, однако наличия взаимосвязи между ними и ревматическими проявлениями не

установлено. Наиболее часто выявляются циркулирующие иммунные комплексы, антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор и антикардиолипиновые антитела.

4. Назовите ревматические заболевания, которые никогда не проявляются на фоне ВИЧ-инфекции.

Системная красная волчанка и ревматоидный артрит. В основе патогенеза и СКВ и РА лежит взаимодействие CD4-лимфоцитов с антигенами гистосовместимости II класса. СКВ и РА не могут развиться у ВИЧ-инфицированного больного с низким содержанием CD4-клеток или же (при их наличии до заражения ВИЧ) переходят в глубокую ремиссию.

5. Как протекает синдром Рейтера у ВИЧ-инфицированного больного?

Синдром Рейтера у ВИЧ-инфицированных встречается в 0,5–3 % случаев. Он может развиваться более чем за 2 года до установления диагноза ВИЧ-инфекции либо на фоне начала клинических проявлений СПИД, однако наиболее часто проявляется в период уже имеющегося тяжелого иммунодефицита. Типично появление олигоартрита и уретрита, конъюнктивит возникает редко. Часто наблюдаются энтезопатии (патологический процесс в месте прикрепления сухожилий, фасций и связок к костям), подошвенный фасциит, дактилит, а также изменения ногтей и кожи. Реже возникают баланит и стоматит. Поражение костно-мышечного аппарата туловища нехарактерно. Как правило, заболевание протекает хронически, с рецидивами и ремиссиями, с артритом средней степени тяжести. Однако наблюдаются и тяжелые эрозивные артриты, приводящие к инвалидизации больных.

6. Как часто у инфицированных ВИЧ пациентов, имеющих синдром Рейтера, обнаруживается экспрессия HLA-B27?

Частота обнаружения HLA-B27 у ВИЧ-инфицированных с синдромом Рейтера такая же, как и среди других больных, страдающих синдромом Рейтера.

7. Какие схемы лечения синдрома Рейтера рекомендуются для ВИЧ-инфицированных пациентов?

Хороший эффект наблюдается при использовании нестероидных противовоспалительных средств в сочетании с лечебной физкультурой и физиотерапией. В целях непосредственного лечебного воздействия на очаги поражения в них вводится кортизон (внутрь суставов, в мягкие ткани). Низкие дозы кортикостероидов и зидовудин в лечении артрита неэффективны. В случае тяжелого течения артрита или энтезопатий препаратами выбора являются фенилбутазон (100–200 мг 3 раза в день) или сульфасалазин. Метотрексат и другие иммуносупрессивные препараты следует назначать с большой осторожностью, так как они могут спровоцировать молниеносное течение СПИД, развитие саркомы Капоши или присоединение оппортунистической инфекции.

8. Расскажите о псориазе, развивающемся на фоне ВИЧ-инфекции.

Развитие псориаза — плохой прогностический признак у ВИЧ-инфицированных, потому что он является предвестником рецидивирующих и угрожающих жизни инфекций. У таких больных можно обнаружить весь спектр кожных изменений, характерных для псориаза.

9. Как лечить псориатический артрит?

Псориатический артрит лечат так же, как и артрит при синдроме Рейтера. Псориатические кожные изменения у ВИЧ-инфицированных больных часто резистентны

к общепринятой терапии. Препаратом выбора является зидовудин, применение которого приводит к выраженной положительной динамике. Метотрексат и облучение ультрафиолетовыми лучами назначают лишь при очень тяжелом течении псориаза, так как они могут усугубить иммуносупрессию или спровоцировать развитие саркомы Капоши.

Запомните! Любой пациент с необъяснимо тяжелой атакой псориаза или развитием псориаза, резистентного к традиционному лечению, должен быть обследован на ВИЧ-инфекцию.

10. Почему многим ВИЧ-инфицированным с артритами ставят диагноз недифференцируемой спондилоартропатии?

У многих больных развиваются олигоартриты, энтезопатии, дактилиты, онихолизис (атрофия ногтевых пластин), баланиты, увеиты или спондилиты. Однако для установления диагноза синдрома Рейтера или псориатического артрита симптоматики недостаточно. Таким больным ставят диагноз недифференцируемой спондилоартропатии.

11. Что такое СПИД-ассоциированный артрит? Как отличить его от болевого суставного синдрома?

СПИД-ассоциированный артрит характеризуется развитием очень сильных болей и выраженных нарушений функции коленных и голеностопных суставов, при этом в синовиальной жидкости нет никаких признаков воспаления. Приступ артрита длится от 1 до 6 нед, облегчение наступает в покое, при назначении НПВС и использовании различных методов физиотерапии. При болевом суставном синдроме, как правило, поражаются коленные, плечевые и локтевые суставы. Продолжительность приступа небольшая, от 2 до 24 ч. Предполагается, что он возникает в результате транзиторной ишемии костей.

12. Чем отличается синдром Шегрена, развивающийся у ВИЧ-инфицированных больных от идиопатического синдрома Шегрена?

Синдром Шегрена, ассоциированный со СПИД,— это синдром диффузного инфильтративного лимфоцитоза (СДИЛ). Он характеризуется развитием ксерофтальмии, ксеростомии, увеличением околоушных желез, постоянным лимфоцитозом за счет CD8-лимфоцитов и диффузной лимфоцитарной инфильтрацией внутренних органов у ВИЧ-инфицированного пациента. Наиболее серьезным осложнением СДИЛ является поражение легких в результате лимфоцитарной инфильтрации интерстициальной ткани (развитие пневмонита). Неврологические проявления включают параличи черепных нервов, асептический менингит и симметричную двигательную нейропатию периферических нервов. Также наблюдаются гепатомегалия, повышение в крови концентрации ферментов печени и боли в животе. Описано развитие почечной недостаточности, интерстициального нефрита, гиперкалиемии и почечного канальцевого ацидоза IV типа. В таблице приведены отличия синдрома Шегрена от СДИЛ.

	СИНДРОМ ШЕГРЕНА	СДИЛ
Поражение внутренних органов (помимо экзокринных желез)	Редко	Часто
Фенотип лимфоцитов, формирующих инфильтрат	CD4	CD8
Наличие аутоантител (РФ, АНА, анти-SS-A, анти-SS-B)	Часто	Редко
Связь с HLA	B8, DR2, DR3 DR4 (РА)	DR5 (чернокожие) DR6, DR7 (европеоиды)

13. Каковы характерные особенности полимиозита, ассоциированного со СПИД?

Клиническая картина заболевания и диагностика аналогичны таковым при идиопатическом полимиозите: слабость проксимальных мышечных групп, повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК), миопатический тип изменений на электромиограмме (ЭМГ) и признаки воспаления в биопсийном материале. У большинства больных хороший эффект наблюдается при применении кортикостероидов (30–60 мг/сут) в течение 8–12 нед, затем дозу гормонов постепенно снижают, тщательно следя за состоянием пациента. Используют также кортикостероиды в комбинации с зидовудином. У некоторых пациентов хороший эффект оказывает метотрексат, однако его нужно назначать с максимальной осторожностью.

14. Расскажите о миопатии, развивающейся вследствие приема зидовудина (AZT).

Зидовудин (AZT)-индуцированная миопатия развивается примерно через 6 мес от начала терапии. Клинически этот синдром невозможно отличить от полимиозита. Он характеризуется повышением концентрации мышечных ферментов в крови, миопатическим типом ЭМГ и изменениями в биопсийном материале. С помощью биопсии мышечной ткани выявляют AZT-индуцированную токсическую митохондриальную миопатию с появлением "рваных красных волокон", которые служат признаком наличия патологических митохондриальных паракристаллических включений. Уменьшение дозы или полное прекращение приема зидовудина сопровождается улучшением состояния больного.

15. Перечислите типы васкулитов, описанные у ВИЧ-инфицированных пациентов.

- Полиартериит.
- Синдром Черджа–Страусса.
- Гиперергический васкулит.
- Пурпура Шенлейна–Геноха.
- Лимфоматоидный гранулематоз.
- Изолированный васкулит центральной нервной системы.

16. Как часто у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдаются септические артриты?

Редко. Описаны отдельные случаи развития септических артритов и бурситов, но в целом инфицирование суставов для ВИЧ-инфицированных больных нехарактерно. Однако при внутривенном введении наркотиков, а также у пациентов, страдающих гемофилией, риск возникновения септических артритов достаточно высок. Остеомиелит наблюдается редко, описаны как отдельные очаги инфекции кости, так и комбинация его с септическим артритом.

17. Опишите клинические проявления гнойного миозита.

Гнойный миозит сопровождается повышением температуры тела, болью в мышцах, покраснением и припухлостью в очаге поражения. Это редкое заболевание, при котором, как правило, поражается четырехглавая мышца бедра с образованием (в 75 % случаев) одиночного абсцесса. В 90 % случаев у больных высевается *Staphylococcus aureus*. Эффективны общепринятые схемы лечения.

18. Какие другие ревматические синдромы встречаются у ВИЧ-инфицированных пациентов?

Особенно часто наблюдаются артралгии и миалгии. Фибромиалгия описана более чем у 30 % ВИЧ-инфицированных. Мышечная атрофия и кахексия при ВИЧ-инфек-

ции могут быть выраженными, особенно у больных с сопутствующей спондилоартропатией. Встречаются также тендиниты, бурситы, туннельный синдром запястья, адгезивный капсулит и контрактура Дюпюитрена. Описаны некрозы костной ткани в суставах.

Избранная литература

Berman A., Espinoza L. R., Diaz J. D. et al. Rheumatic manifestations of human immunodeficiency virus infection. Am. J. Med., 85: 59–64, 1988.

Calabrese L. H. Vasculitis and infection with the human immunodeficiency virus. Rheum. Dis. Clin. North Am., 17: 131–148, 1991.

Calabrese L. H., Kelley D. M., Myers A. et al. Rheumatic symptoms and the human immunodeficiency virus infection: The influence of clinical and laboratory variable in a longitudinal cohort study. Arthritis Rheum., 34: 257–263, 1991.

Espinoza L. R. Retrovirus-associated rheumatic syndromes. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 2087–2100.

Espinoza L. R., Aguilar J. L., Berman A. et al. Rheumatic manifestations associated with the human immunodeficiency virus infection. Arthritis Rheum., 32: 1615–1622, 1989.

Espinoza L. R., Aguilar J. L., Espinoza C. G. et al. Characteristics and pathogenesis of myositis in human immunodeficiency virus infection — distinction from azidothymidine-induced myopathy. Rheum. Dis. Clin. North Am., 17: 117–129, 1991.

Fauci A. S. The immunodeficiency virus: Infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science, 239: 617–622, 1988.

Itescu S., Brancato L. J., Buxbaum J. et al. CD8 lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: A host immunoresponse associated with HLA-DR5. Ann. Intern. Med., 112: 3–10, 1990.

Kaye B. R. Rheumatologic manifestations of infection with human immunodeficiency virus (HIV). Ann. Intern. Med., 111: 158–167, 1989.

Solinger A. M., Hess E. V. Rheumatic diseases and AIDS—Is the association real? J. Rheumatol., 21: 769–770, 1994.

Widrow C. A., Kellie S. M., Saltzman B. R. et al. Pyomyositis in patients with immunodeficiency virus: An unusual form of disseminated bacterial infection. Am. J. Med., 91: 129–136, 1991.

Winchester R. AIDS and the rheumatic diseases. Bull. Rheum. Dis., 39: 1–10, 1990.

Winchester R., Bernstein D. H., Fischer H. D. et al. The co-occurrence of Reiter's syndrome and acquired immunodeficiency. Ann. Intern. Med., 106: 19–26, 1987.

ГЛАВА 47. БОЛЕЗНЬ УИППЛА

Cynthia Rubio, M.D.

1. Когда д-р Уиппл впервые описал данное заболевание и открыл микроорганизм, который теперь назван его именем?

В 1907 г. д-р Джордж Хойт Уиппл (George Hoyt Whipple) описал "доселе неизвестное заболевание" у 36-летнего врача-миссионера. Заболевание это сопровождалось мигрирующим артритом, кашлем, диареей, синдромом мальабсорбции, потерей массы тела и увеличением брыжеечных лимфатических узлов. В своем сообщении Уиппл писал о "множестве микроорганизмов в форме палочек", обнаруженных им в срезах лимфатического узла, окрашенных серебрением. Он предположил, что этот микроорганизм и является возбудителем заболевания.

2. Опишите клинические проявления болезни Уиппла.

Болезнь Уиппла является системным заболеванием, поражающим преимущественно белокожих мужчин среднего возраста с интермиттирующими артралгиями, затрагивающими большое количество суставов беспокоящими в течение нескольких лет. У больных постепенно развиваются диарея, стеаторея, снижается масса тела, поражаются другие органы и системы, включая сердце, ЦНС и почки. Гиперпигментация кожи наблюдается в 50 % случаев, часто развивается субфебрильная лихорадка и увеличиваются периферические лимфатические узлы.

Проявления со стороны различных органов и систем при болезни Уиппла можно легко запомнить с помощью мнемонической аббревиатуры: **WHIPPLE DISEASE**.

W — **W**asting/Weight loss — истощение/снижение массы тела;
H — **H**yperpigmentation (skin) — гиперпигментация кожи;
I — **I**ntestinal pain — схваткообразные боли в животе вокруг пупка;
P — **P**leurisy — плеврит;
P — **P**neumonitis — пневмонит;
L — **L**ymphadenopathy — лимфаденопатия;
E — **E**ncephalopathy — энцефалопатия;
S — **S**teatorrhea — стеаторея;
D — **D**iarrhea — диарея;
I — **I**nterstitial nephritis — интерстициальный плеврит;
S — **S**kin rashes — высыпания на коже;
E — **E**ye inflammation — воспаление глаз;
A — **A**rthritis — артрит;
S — **S**ubcutaneous nodules — подкожные узелки;
E — **E**ndocarditis — эндокардит.

3. Опишите артрит, развивающийся при болезни Уиппла.

Серонегативный мигрирующий олиго- или полиартрит описан в 60 % случаев заболевания и наблюдается у 90 % всех больных. Проявления со стороны суставов не связаны с тяжестью расстройств функции кишечника. Артрит может появиться за десять лет до развития других симптомов заболевания. Сакроилеит наблюдается в 7 %, а анкилозирующий спондилит — в 4 % случаев. Кроме того, у больных отмечается повышение встречаемости HLA-B27 (28 % больных, страдающих болезнью Уиппла,

имеют HLA-B27 по сравнению с 10 % среди здорового населения). Поэтому болезнь Уиппла часто включают в группу спондилоартропатий. При исследовании синовиальной жидкости может обнаруживаться положительная ШИК-реакция, однако посевы отрицательны. На рентгенограммах изменений не выявляется.

4. Опишите свойства синовиальной жидкости, а также результаты биопсии синовиальной ткани, взятой с помощью артроцентеза у больного, страдающего болезнью Уиппла.

В синовиальной жидкости, взятой у больного, страдающего артритом, обнаруживаются признаки воспаления. Лейкоцитоз колеблется в пределах 2000–30 000/мм^3, полиморфно-ядерные клетки составляют более 50 %. При повторном артроцентезе после проведения курса антибактериальной терапии наблюдается воспалительная реакция: количество лейкоцитов падает до 100–300/мм^3, а нейтрофилов становится меньше 50 %.

При биопсии синовиальной ткани также выявляются признаки воспаления, в том числе очаговая гиперплазия слоя синовиальных клеток и умеренный периваскулярный лимфоцитоз. Очень важно, что в синовиальной мембране обнаруживаются ШИК-положительные гранулы в макрофагах, в которых содержатся бациллы.

5. Какова этиология болезни Уиппла?

При биопсии различных тканей обнаруживаются отложения, окрашиваемые реактивом Шиффа (перйодная кислота). В них при электронной микроскопии выявляют палочковидные свободно располагающиеся бациллы. Недавно методом полимеразной цепной реакции получена уникальная последовательность 16S-рибосомной РНК из биоптатов тканей пациентов, страдающих болезнью Уиппла. По данным филогенетического анализа, этот микроорганизм относится к грамположительным актиномицетам, однако не имеет близкого родства ни с одним известным видом актиномицет. Ему дали название *Tropheryma whippelii*. Не удалось пока ни культивировать этот микроорганизм *in vitro*, ни воспроизвести заболевание на животных.

6. Как развивается болезнь Уиппла, если ее не лечить?

В 1955 г. в сообщении о четырех случаях болезни Уиппла, а также в ранее опубликованном в литературе обзоре 59 случаев данное заболевание описывалось как "состояние с быстрым летальным исходом". До настоящего времени больных лечили симптоматически или облучали, что практически не влияло на течение заболевания. С открытием кортикостероидных гормонов стали применять гели с АКТГ или адренокортикостероидные препараты, но снова эффект от такого лечения был весьма ограниченным. С 1964 г. болезнь Уиппла успешно лечится антибиотиками.

7. Как диагностируют болезнь Уиппла?

Диагноз болезни Уиппла ставят, если при гистологическом исследовании биопсийного материала слизистой оболочки тонкого кишечника обнаруживают инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки большими макрофагами, содержащими включения, которые устойчивы к воздействию диастазы и интенсивно окрашиваются реактивом Шиффа (ШИК-положительны). С помощью электронной микроскопии выявлено, что реактивом Шиффа окрашиваются палочковидные бациллы. Эти бациллы находят в самых разных тканях организма (лимфатические узлы, перикард, миокард, печень, селезенка, почки, синовиальная оболочка суставов и мозг). Их можно обнаружить как внутри макрофагов, так и свободно лежащими в тканях.

8. Как на сегодняшний день рекомендуется лечить болезнь Уиппла?

При болезни Уиппла хороший эффект дают различные антибиотики, в том числе тетрациклин, пенициллин, эритромицин и комбинация триметоприма с сульфаметоксазолом (ТМП/СМЗ). Курс антибиотикотерапии следует продолжать как минимум в течение 1 года. При поражении ЦНС назначают хлорамбуцил или ТМП/СМЗ.

9. Как часто развиваются рецидивы заболевания после проведенного годичного курса лечения?

Обследованы 88 пациентов с морфологически установленной болезнью Уиппла, после того как прошло не менее 1 года после окончания лечения или 2 года от момента постановки диагноза. У 31 пациента был рецидив заболевания. В среднем рецидив наблюдался через 4,2 года от начала заболевания. У 16 больных описана развернутая клиническая картина заболевания во время рецидива, у 13 пациентов наблюдалось поражение ЦНС, 5 больных жаловались на выраженные артралгии, у 1 пациента возник рецидив поражения желудочно-кишечного тракта, и у 2 — обострение заболевания сердца. Все рецидивы, сопровождавшиеся симптомами со стороны ЦНС и сердца, наблюдались более чем через 2 года от момента установления диагноза. По данным этого исследования, после монотерапии тетрациклином рецидивы возникали в 43 % случаев, при использовании других схем антибиотикотерапии рецидивы наблюдались лишь в 26 % случаев. Более того, 9 из 13 пациентов, у которых описано обострение со стороны ЦНС, лечились только тетрациклином. Авторами был сделан вывод, что пероральная монотерапия тетрациклином или пенициллином не является адекватной для лечения болезни Уиппла. Они рекомендовали перед курсом перорального приема антибиотиков в течение 1 года проводить курс парентерального введения антибиотика или назначать ТМП/СМЗ также в течение 1 года.

10. Насколько “редко” встречается болезнь Уиппла?

Болезнь Уиппла впервые была описана в 1907 г. К 1988 г. описано более 300 случаев и еще около 2000 человек, по различным оценкам, страдали данным заболеванием. РЕДКО! Возможно, более правильным будет вопрос о том, сколько еще редких заболеваний неизвестной пока этиологии вызываются совершенно определенным инфекционным возбудителем, восприимчивым к антибиотикотерапии?

11. У 57-летнего белокожего мужчины в течение 6 лет наблюдаются мигрирующий полиартрит, увеличение лимфатических узлов, боли в животе. Снижение массы тела за последние 3 года составило 18 кг. Был поставлен диагноз болезни Уиппла, назначено лечение пенициллином внутривенно с последующим переходом на пероральный прием этого антибиотика. После первого введения пенициллина у больного развилась реакция Яриша–Герцгеймера. Как трактовать данный случай?

Реакция Яриша–Герцгеймера впервые описана как системная реакция, развивающаяся в течение 1–2 ч после начала терапии сифилиса антибиотиками, действующими на трепонему, особенно после введения пенициллина. Она характеризуется внезапным повышением температуры тела, ознобом, миалгиями, головной болью, тахикардией, одышкой, расширением сосудов с покраснением кожи и умеренным снижением артериального давления. Реакция возникает как следствие высвобождения из трепонем термостабильных пирогенов. Она проходит самостоятельно, однако ее можно предотвратить, назначив преднизолон внутрь. Есть сообщения о развитии реакции Яриша–Герцгеймера в начале лечения многих других инфекционных заболеваний, в том числе лептоспироза, болезни Лайма, рецидивирующей лихорадки и лихорадки от укуса крыс.

Избранная литература

Chears W. C. J., Ashworth C. T. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease: Demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. Gastroenterology, 41: 129, 1961.

Dobbin W. O. Whipple's disease: An historical perspective. Q. J. Med., 56: 523, 1985.

Fleming J. L., Wiesner R. H., Shorter R. G. Whipple's disease: Clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. Mayo Clin. Proc., 63: 539, 1988.

Keinath R. D., Merrell D. E., Vlietstra R., Dobbin W. O. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease: Long-term follow up of 88 patients. Gastroenterology, 88: 1867, 1985.

Mandel G., Band J., Doli R. (ed.). Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, Churchill Livingstone, 1995.

Relman D. A., Schmidt T. M., MacDermott R. P., Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N. Engl. J. Med., 327: 293–301, 1992.

Whipple G. H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric tissues. Bull. John Hopkins Hosp., 18: 382, 1907.

Wollheim F. A. Enteropathic arthritis. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 985–997.

Young E. J., Weingarten N. M., Baughn R. E. et al. Studies on the pathogenesis of the Jarisch-Herxheimer reaction. J. Infect. Dis., 146: 606, 1982.

ГЛАВА 48. ОСТРАЯ РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА (РЕВМАТИЗМ)

Cynthia Rubio, M.D.

1. Когда впервые опубликованы данные исследований, посвященных острой ревматической лихорадке (ОРЛ)? Когда была установлена связь этого заболевания с инфекцией, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А?

Классические работы, посвященные ОРЛ, были написаны Ж.-Б. Булларом (Jean-Bapite Bouillard) и В. Б. Чидлом (Walter B. Cheadle) и опубликованы в 1836 г. и 1889 г., соответственно. В этих статьях подробно описывались "ревматический артрит" и кардит. В 1904 г. Людвиг Ашофф описал специфическое ревматическое воспаление миокарда. В 1933 г. Ребекка Лансфилд (Rebecca Lancefield) разделила все β-гемолитические стрептококки на группы, что помогло исследователям уточнить эпидемиологию заболевания.

2. Как поставить диагноз ОРЛ?

Впервые критерии Джонса для руководства в диагностике ОРЛ были разработаны д-ром Т. Д. Джонсом (T. Duckett Jones) и опубликованы в 1944 г. Впоследствии они были приняты и пересмотрены Американской кардиологической ассоциацией. На сегодняшний день используются модифицированные критерии, с помощью которых ставится диагноз первой атаки ОРЛ.

Основные критерии
- Кардит
- Полиартрит
- Хорея
- Кольцевидная эритема
- Подкожные узелки

Дополнительные критерии, указывающие на перенесенную инфекцию, вызванную стрептококком группы А
- Высевание из зева стрептококков группы А или быстрая реакция на тест со стрептококковым антигеном
- Высокий или повышающийся титр антител к стрептококку

Второстепенные критерии
- Клиническая картина
  - Артралгии
  - Лихорадка
- Изменения лабораторных показателей
  - Повышение уровня
    - Белков острой фазы
    - СОЭ
    - С-реактивного белка
  - Удлинение интервала PR

У больных должны наблюдаться признаки недавно перенесенной инфекции, вызванной стрептококком группы А (за исключением отдельных случаев) и определяться два основных или один основной и два второстепенных критерия. Соответствие этим условиям указывает на высокую вероятность развития ОРЛ у данного больного. "Набор этих критериев разработан для студентов и молодых врачей, чтобы они упражнялись в клинической диагностике, но отнюдь не для того, чтобы подменить врачебное мышление и опыт" (Coburn A. F., Pali R. H., 1935).

3. В каких ситуациях диагноз ОРЛ может быть поставлен без полного соответствия признаков заболевания критериям Джонса?

В трех случаях можно поставить диагноз ревматической лихорадки без строгого следования критериям Джонса:

1. В случае, когда единственным проявлением ревматической лихорадки является хорея, развивающаяся спустя много месяцев после перенесенного стрептококкового фарингита (серологических признаков предшествующей инфекции уже нет).

2. Вялотекущий кардит также может быть единственным проявлением ОРЛ. И снова длительный латентный период между перенесенной стрептококковой инфекцией и обращением пациента к врачу затрудняет выявление объективных признаков, доказывающих этот факт.

3. У больных, имеющих ОРЛ или ревматическое поражение сердца в анамнезе, трудно диагностировать новую атаку ОРЛ. Хотя у таких больных в большинстве случаев наблюдается полное соответствие клинических проявлений критериям Джонса, необходимо выявить свежие признаки повреждения сердца.

4. Опишите клиническое течение ОРЛ. Расскажите о необходимых для постановки диагноза клинических и лабораторных признаках.

Латентный период между развитием стрептококкового фарингита и ОРЛ составляет, как правило, около 18 дней. Он редко бывает менее одной или более 5 нед. Поло-

жительные результаты посевов из зева на стрептококк наблюдаются лишь у 25 % больных, страдающих ОРЛ. Результаты посевов чаще бывают отрицательными вследствие латентного периода инфекции. На сегодняшний день имеется несколько экспресс-диагностикумов, позволяющих определять антигены стрептококков группы А в смывах из зева. В целом эти тесты очень специфичны, но чувствительность их невысока. Отметим, что ни положительные результаты посевов из зева, ни выявление антигенов стрептококка группы А в смывах из ротоглотки не позволяют отличить бактерионосительство от инфекции. Тем более что около ⅓ больных, страдающих ОРЛ, утверждают, что в течение месяца, предшествующего развитию ревматической лихорадки, они ничем не болели.

Более ценным для диагностики является определение содержания антител к стрептококкам, потому что:

(1) концентрация противострептококковых антител достигает максимума как раз в период начальных проявлений ревматической лихорадки;

(2) повышение концентрации антител позволяет отличить инфекцию от бактерионосительства;

(3) если провести несколько обследований на наличие различных антител, то можно выявить любую недавно перенесенную больным стрептококковую инфекцию, даже если она не сопровождалась клиническими проявлениями.

5. Какие специфические противострептококковые антитела определяются для подтверждения диагноза ОРЛ?

Антитела к продуктам жизнедеятельности стрептококков — белкам, содержащимся в верхних слоях питательной среды, в которой они растут. Разработаны методики для определения анти-О-стрептолизина, антидезоксирибонуклеазы В, антистрептокиназы, антигиалуронидазы и анти-НАД-азы. Нормативы для титров данных антител принимаются в зависимости от возраста больного, географического расположения места его жительства, эпидемической обстановки и времени года. Наиболее часто определяются титры анти-О-стрептолизина, антидезоксирибонуклеазы В и антистрептокиназы. У 95 % больных ОРЛ обнаруживается повышение как минимум одного из этих титров.

Общепринято, что титр анти-О-стрептолизина более 240 ед. Тодда у взрослых и более 320 ед. у детей — повышенный. Для антидезоксирибонуклеазы В верхними границами нормы являются 120 ед. Тодда у взрослых и 240 ед. у детей. Кровь берут на анализ с интервалом в 2–4 нед, и все исследования, направленные на определение содержания различных антител, проводят одновременно.

6. Каковы косвенные доказательства того, что стрептококки группы А вызывают ОРЛ?

Связь стрептококков группы А с ревматизмом не вызывает сомнений. Однако до сих пор не удалось ни высеять возбудителей из пораженных тканей больных, страдающих ОРЛ, ни получить приемлемую экспериментальную модель ревматической лихорадки. Эпидемиологические данные, подтверждающие, что именно стрептококк группы А является причиной ревматического процесса, включают результаты тщательно проведенного военными медиками исследования. За 20-летний период наблюдения ими была установлена ярко выраженная зависимость между вспышками стрептококкового фарингита и развитием ревматической лихорадки. Во-первых, в острой фазе ревматической лихорадки всегда обнаруживаются повышенные титры противострептококковых антител. Во-вторых, у людей, стра-

дающих ревматической лихорадкой, развитие повторных атак можно предотвратить продолжительным приемом антибиотиков, действующих на стрептококк, а своевременное и эффективное лечение стрептококковой фарингеальной инфекции препаратами пенициллинового ряда предупреждает развитие первичной атаки заболевания.

7. Что известно о стрептококке группы А как биологическом виде и о его способности вызывать ОРЛ?

Streptococcus pyogenes (стрептококки группы А) относятся к числу самых распространенных возбудителей разнообразных бактериальных инфекций. После перенесенных стрептококковых инфекций других локализаций, например, кожных поражений, раневой инфекции, родового сепсиса или пневмонии, ревматическая лихорадка не развивается. В 1935 г. открыто, что стрептококки группы А различаются по своей ревматогенности. Установлено, что изменения биологических свойств и вирулентности штаммов стрептококка, преобладающие у больного, влияют на ревматогенный потенциал популяции возбудителя в целом. Главным фактором вирулентности стрептококков группы А является М-белок; на основе выявления его антигенных различий группа А делится на серотипы. И только определенные М-серотипы стрептококков обладают высокой вирулентностью и способностью вызывать острую ревматическую лихорадку. Штаммы стрептококков группы А также различаются по способности образовывать капсулу, защищающую их от фагоцитоза. Итак, штаммы, которые содержат большое количество М-белка в клеточной стенке и покрытые прочной капсулой, быстрее передаются от человека к человеку, вызывая тяжелые инфекции.

8. Как стрептококки запускают патологический процесс, приводящий к развитию острой ревматической лихорадки?

Для объяснения механизмов развития ОРЛ, особенно ревматического кардита, а также других клинических проявлений заболевания было предложено много гипотез. Наибольшее распространение получила теория, согласно которой ревматизм представляет собой развитие отсроченной иммунной реакции, повреждающей ткани макроорганизма и возникающей в ответ на стрептококковую инфекцию, включая перекрестную реактивность нескольких стрептококковых антигенов с антигенами тканей органов-мишеней (это явление называется молекулярной мимикрией). Подтверждением данной теории послужило выделение М-белка стрептококков и идентификация пептидов, входящих в его состав. У "ревматогенных" серотипов обнаружены антигенные детерминанты М-белка, перекрестно реагирующие с миозином кардиомиоцитов. Титр антител к полисахаридным структурам стрептококка, перекрестно реагирующих с гликопротеинами тканей сердца, снижается лишь после полного иссечения пораженных клапанов, а после проведения комиссуротомии остается неизменным. Эти так называемые антитела к тканям сердца (АТС) у больных с ревматическим кардитом обнаруживаются в более высоких титрах по сравнению с теми пациентами, у которых его нет. Более того, в миокарде детей, умерших от ревматического поражения сердца, найдены фиксированные иммуноглобулины и комплемент, что подтверждает патогенетическую роль циркулирующих АТС. Показано также, что М-белок и стрептококковый пирогенный экзотоксин являются "суперантигенами", непосредственно активирующими различные виды Т-лимфоцитов. В результате развивается бурная системная воспалительная реакция, которая и лежит в основе патогенеза ОРЛ.

9. Какие особенности макроорганизма способствуют развитию ОРЛ?
ОРЛ чаще развивается у детей в возрасте 6–15 лет, более всего подверженных стрептококковой фарингеальной инфекции, поэтому некоторые исследователи озабочены вопросом, не являются ли повторные стрептококковые инфекции предпосылкой к развитию ОРЛ. Явного преобладания среди пациентов лиц мужского или женского пола нет, однако некоторые клинические проявления ОРЛ наблюдаются чаще у женщин (например хорея). После нелеченого экссудативного стрептококкового фарингита первичная атака ОРЛ развивается в 1–3 % случаев, причем не исключены семейные вспышки заболевания. Статистически доказана связь ревматической лихорадки с определенными антигенами гистосовместимости II класса (HLA-DR4 у белокожего населения и DR2 у чернокожих). Интересно, что у 75 % больных ОРЛ выявлен определенный аллоантиген В-лимфоцитов (под номером 833), при этом его распространенность среди здорового населения составляет 16,5 %.

10. Опишите клинические проявления артрита при ОРЛ.
Ревматический полиартрит наблюдается в 75 % случаев. Как правило, поражаются крупные суставы, особенно коленные, голеностопные, локтевые и лучезапястные. Реже в процесс вовлекаются суставы позвоночника, тазобедренные и мелкие суставы кистей и стоп. При классическом течении ревматической атаки поражаются несколько суставов, при этом воспалительные изменения нестойкие, исчезают бесследно, быстро переходят с одного сустава на другой, и в результате наблюдается типичная картина мигрирующего полиартрита в сочетании с симптомами острого лихорадочного состояния. Острый полиартрит возникает на ранних стадиях течения ОРЛ и почти всегда сопровождается повышением титра или максимальной концентрацией противострептококковых антител. Как правило, продолжительность клинических проявлений артрита составляет 1–2 нед, очень редко — 4 нед. ОРЛ никогда не вызывает стойких деформаций суставов, за исключением артропатии Жакку (Jaccoud), крайне редко формирующейся при длительном рецидивирующем течении ревматизма.

При артроскопии выявляются серозный выпот и утолщенная эритематозная синовиальная мембрана, покрытая фибрином. Гистологически обнаруживается диффузная инфильтрация синовиальной оболочки полиморфно-ядерными клетками и лимфоцитами. На поздних стадиях в синовиальной ткани могут развиваться очаговые фибриноидные некрозы и гистиоцитарные гранулемы.

Подкожные узелки ничем не отличаются от узелков при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. Как правило, они сочетаются с тяжелым поражением сердца, а не артритом.

11. Каково основное осложнение ОРЛ?
Большинство клинических проявлений ОРЛ носит транзиторный характер и не переходит в хроническую форму, за исключением поражения сердца. Возникшее острое повреждение клапанов сердца чаще приобретает хроническое прогрессирующее течение. В результате через несколько лет после первой атаки ОРЛ развиваются тяжелая сердечная недостаточность, инвалидизация больного и даже смерть. Недаром самый ранний признак структурных изменений ткани вследствие ревматического воспаления — фибриноидная дегенерация коллагеновых волокон — первым появляется в соединительной ткани сердца. На сегодняшний день полагают, что характерные для ОРЛ узелки Ашоффа образуются из элементов соединительной ткани. Ревматический кардит, как правило, представляет собой панкардит, при котором поражается перикард, миокард и свободные края створок клапанов.

12. Как лечить ОРЛ?

После того как впервые поставлен диагноз ревматизма, следует провести курс антибиотикотерапии для устранения бактерионосительства стрептококков группы А.

Рекомендации по лечению ОРЛ

АНТИБИОТИК	ДОЗА
Бензатиновая соль пенициллина G	600 000 ЕД для ребенка с массой тела менее 27 кг, 1,2 млн ЕД остальным больным однократно внутримышечно **или**
Пенициллин V	Внутрь 250 мг 3 раза в день в течение 10 дней
При непереносимости препаратов пенициллинового ряда:	
Эритромицина эстолат	20–40 мг/кг/сут внутрь (общая суточная доза не должна превышать 1 г), дозу необходимо разделить на равные части на 2–4 приема. Курс составляет10 дней, **или**
Эритромицина этилсукцинат	40 мг/кг/сут внутрь (общая суточная доза не должна превышать 1 г), дозу необходимо разделить на равные части на 2–4 приема. Курс составляет10 дней

Примечание: массивная антибиотикотерапия не влияет на клиническое течение ОРЛ, не снижает частоту или выраженность повреждения сердца.

Другими целями терапии ОРЛ являются подавление воспалительного процесса, уменьшение лихорадки и интоксикации, а также предупреждение повреждения сердца. Пациентам с легким течением заболевания, неотчетливыми симптомами, рекомендуется принимать аналгетики, не обладающие противовоспалительными свойствами. Это позволяет полностью проявиться клинической картине болезни, что облегчает подтверждение диагноза ОРЛ, помогает предотвратить развитие синдрома отмены препаратов в случае, если диагноз не подтвердится. Большинство пациентов нуждается в назначении салицилатов. Для подавления воспалительной реакции требуется достичь концентрации салицилатов в сыворотке крови около 20–30 нг/дл. Контролируемые клинические исследования по оценке эффективности других НПВС при ОРЛ не проводились. В более тяжелых случаях для купирования системных проявлений или суставного синдрома могут назначаться кортикостероиды с последующим постепенным снижением дозы гормонов во избежание развития синдрома отмены. Большинство больных с тяжелыми кардитами или сердечной недостаточностью принимают кортикостероиды, однако до сих пор неизвестно, насколько эффективно влияет такая терапия на течение их заболевания.

13. Как проводится профилактика первичных ревматических атак и рецидивов ОРЛ?

Профилактика первичной атаки ревматизма заключается в назначении антимикробной терапии — однократного внутримышечного введения 1,2 млн ЕД бензатиновой соли пенициллина G или пенициллина V в дозе 250 мг внутрь 3 раза в день в течение 10 дней. При непереносимости препаратов пенициллинового ряда назначают препараты эритромицина внутрь — эритромицина эстолат в дозе 20–40 мг/кг/сут (общая суточная доза не должна превышать 1 г) или эритромицина этилсукцинат в дозе 40 мг/кг/сут (общая суточная доза не должна превышать 1 г), делят ее поровну на 2–4 приема. Курс лечения — 10 дней.

У больных с атаками ОРЛ в анамнезе, необходимо предотвратить развитие обострений (риск которых остается высоким). Поэтому такие пациенты нуждаются

в проведении длительной профилактики заболеваний, вызванных стрептококками группы А. Рекомендуются следующие схемы приема препаратов:

Профилактика рецидивов ОРЛ

АНТИБИОТИК	ДОЗА
Бензатиновая соль пенициллина G	1,2 млн ЕД внутримышечно каждые 4 нед **или**
Пенициллин V	внутрь 250 мг 2 раза в день **или**
Сульфадиазин	0,5 г однократно ежедневно для ребенка с массой тела менее 27 кг, 1,0 г однократно ежедневно для остальных пациентов
При непереносимости препаратов пенициллинового ряда и сульфадиазина:	
Эритромицина стеарат	250 мг 2 раза в день

Обратите внимание на то, что сульфопрепараты применяются только для профилактики рецидивов, но не для лечения стрептококковой инфекции. Больные с ревматическим поражением сердца должны получать профилактическое лечение антибиотиками в течение всей жизни. Если у больного атака ОРЛ не сопровождалась развитием кардита, то ему необходимо принимать антибиотики в течение 5 лет. Однако если у пациента нет поражения сердца, но он много времени проводит с детьми (матери, няни), то прием препаратов продолжается до тех пор, пока контакт с детьми не прекратится, даже если этот период длится более 5 лет.

14. О каких заболеваниях следует думать, если у пациента выявлен мигрирующий полиартрит?

Гонококковый полиартрит, подострый бактериальный эндокардит, персистирующие виремии, краснуха, гепатит В и люпоидный артрит.

Важно помнить, что ОРЛ не сопровождается крапивницей, ангионевротическим отеком или клинически выраженными симптомами гломерулонефрита. Кроме того, при ОРЛ концентрация комплемента в сыворотке крови повышается. Антинуклеарные и прочие аутоантитела не выявляются вне зависимости от продолжительности течения заболевания.

15. Какова распространенность ОРЛ в мире?

Наблюдается быстрое снижение заболеваемости, а также тяжести течения ОРЛ в странах Северной Америки, Европы и Японии. Эти изменения начались еще до широкого использования антибиотиков и, без сомнения, связаны с улучшением социальных условий жизни. Однако заболеваемость ОРЛ остается высокой на Среднем Востоке, Индийском полуострове и в некоторых районах Африки и Южной Америки. Каждый год регистрируется около 20 млн новых случаев ОРЛ; во многих развивающихся странах доля ревматических кардитов в структуре сердечно-сосудистых заболеваний составляет 25–40 %.

Избранная литература

Ayoub E. M., Barrett D. J., Maclaren N. K., Krischer J. P. Association of class II human histocompatibility leukocyte antigens with rheumatic fever. J. Clin. Invest., 77: 2019, 1986.

Ayoub E. M., Taranta A., Bartley T. D. Effect of valvular surgery on antibody to the group A streptococcal carbohydrate. Circulation, 50: 144, 1974.

Bisno A. L. Rheumatic fever. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Coburn A. F., Pali R. H. Studies on the immune response of the rheumatic subject and it's relationship to activity of the rheumatic process. IV. Characteristics of strain of hemolytic streptococcus, effective and noneffective in initiating rheumatic activity. J. Clin. Invest., 14: 755, 1935.

Digenea A. S., Ayoub E. M., Barman F. et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, updates 1992. Circulation, 87: 302, 1993.

Dale J., Beached E. H. Epitomes of streptococcal M proteins shared with cardiac myosin. J. Esp. Med., 162: 583, 1985.

Mandel G., Band J., Doli R. (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, Churchill Livingstone,1995.

Markowitz M. Observations on the epidemiology and preventability of rheumatic fever in developing countries. Clin. Ther., 4: 240, 1981.

Marrack P., Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. Science, 248: 705, 1990.

Stolerman G. H. Rheumatogenic group A streptococci and the return of rheumatic fever. Adv. Intern. Med., 35: 1, 1990.

Tomai M., Kotb M., Majumdar G. et al. Superantigenicity of streptococcal M protein. J. Esp. Med., 172: 359, 1990.

Zabriskie J. B. Rheumatic fever, the interplay between host genetics and microbe. Circulation, 71: 1077, 1985.

Zabriskie J., Lavenchy D., Williams R. C. et al. Rheumatic fever-associated B cell alloantigens as identified by monoclonal antibodies. Arthritis Rheum., 28: 1947, 1985.

VIII. Ревматические болезни, обусловленные нарушениями обмена веществ, эндокринными и гематологическими заболеваниями

Закрутите тиски как можно туже — получится ревматизм,
а теперь сделайте еще один оборот — получится подагра.
Неизвестный автор

ГЛАВА 49. ПОДАГРА

Robert W. Janson, M.D.

1. Что такое подагра? Каково происхождение этого слова?

Подагра — это заболевание, обусловленное гиперурикемией (повышением содержания мочевой кислоты во внеклеточных жидкостях организма), приводящей к отложению скоплений кристаллов мочекислого натрия (уратов) в тканях. Подагра характеризуется одним или несколькими следующими клиническими проявлениями:

- подагрический артрит;
- тофусы (отложения кристаллов урата натрия в суставах, костной, хрящевой и мягких тканях);
- подагрическая нефропатия;
- нефролитиаз с образованием уратных камней.

Термин, используемый в английском языке для обозначения подагры,— *goat* — произошел от латинского слова *gutta*, что значит *"капля"*. В XIII в. считали, что уязвимые суставы повреждаются *каплями* дьявольской жидкости.

2. Гиперурикемией называется повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Каковы верхние пределы нормы содержания мочевой кислоты у мужчин и женщин?

Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови зависит от возраста и пола человека. Ее концентрация повышается у мужчин в половозрелом возрасте, а у женщин — в период менопаузы. Поэтому подагра редко встречается у мужчин младше 30 лет и у женщин до наступления менопаузы. Наиболее часто подагра развивается у 40–50-летних мужчин и у женщин старше 60 лет. Гиперурикемией называется содержание мочевой кислоты в сыворотке крови более 7,0 мг/дл для мужчин и более 6,0 мг/дл для женщин.

3. Как часто встречается подагра? Каково соотношение мужчин и женщин среди заболевших подагрой?

В целом заболеваемость подагрой увеличивается с возрастом и повышением концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Она составляет 5–28 случаев на

1000 мужчин и 1–6 случаев на 1000 женщин. Подагра — самая частая причина развития воспалительного артрита у мужчин старше 40 лет. Соотношение мужчин и женщин — 2–7 к 1.

4. Известно, что мочевая кислота является продуктом обмена нуклеотидов. Назовите их.

Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма **пуринов**. В организме человека нет фермента уриказы, под воздействием которого мочевая кислота превращается в хорошо растворимое соединение аллантоин. Отсутствие этого фермента — фактор, предрасполагающий к отложению кристаллов мочевой кислоты в тканях.

5. Какие патогенетические механизмы лежат в основе гиперурикемии?

- Повышение образования мочевой кислоты (увеличение образования эндогенных пуринов или избыточное поступление экзогенных пуриновых оснований с пищей). В таких случаях говорят о гиперпродукции.
- Недостаточное выделение мочевой кислоты (нарушение выведения уратов почками). Речь идет о гипоэкскреции.
- Сочетание обоих механизмов (смешанный тип гиперурикемии).

У большинства пациентов, страдающих первичной подагрой (90 %), имеется гипоэкскреция мочевой кислоты.

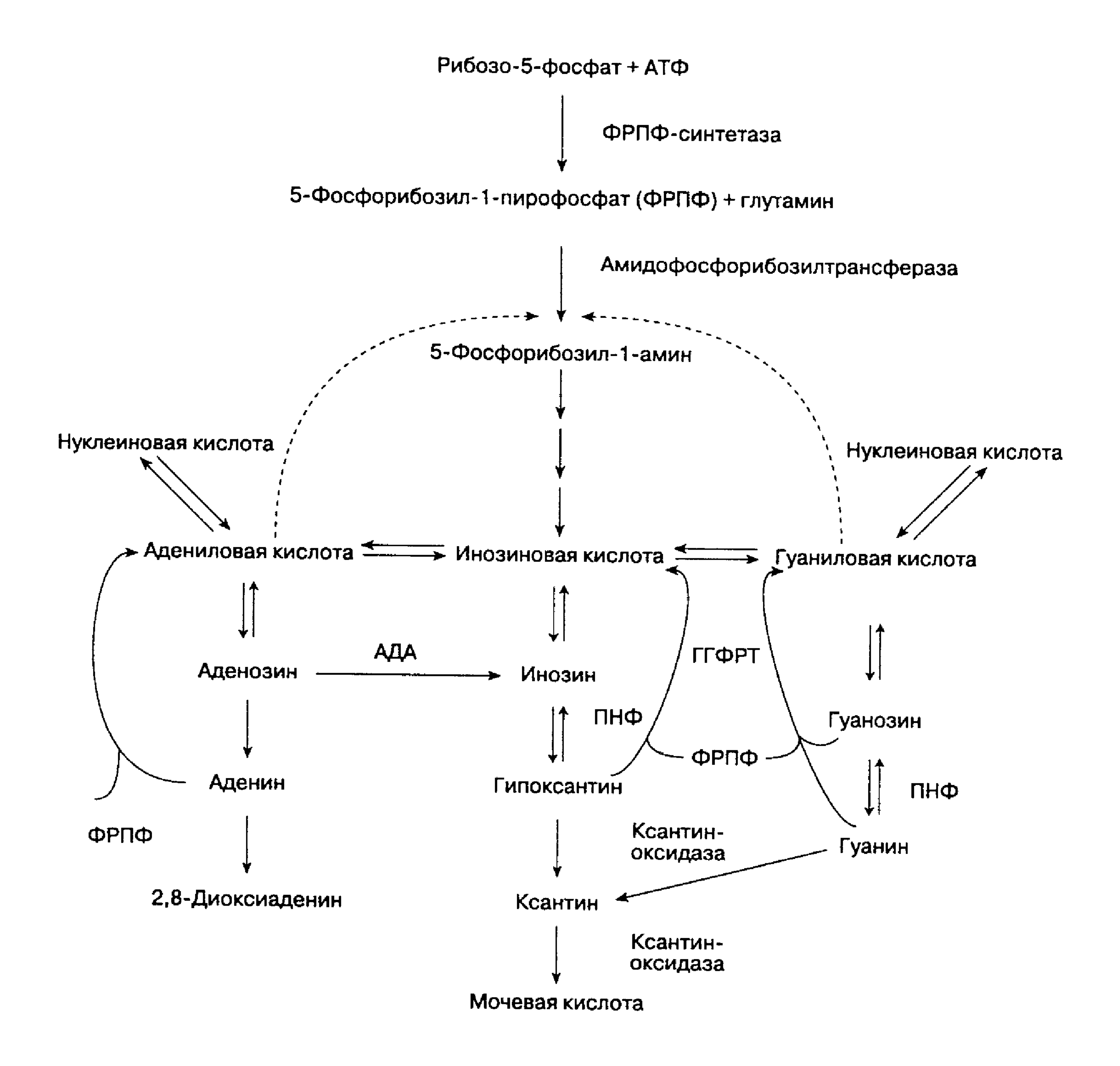
6. Как определить, какая поломка — гиперпродукция или гипоэкскреция — лежит в основе развития подагры у данного больного?

Необходимо определить концентрацию мочевой кислоты и креатинина в суточной порции мочи (собрать всю мочу за 24 ч). При обычной диете, содержащей пуриновые основания, выделение более 800 мг уратов в сутки свидетельствует о повышенном образовании мочевой кислоты. Если же содержание уратов в моче, собранной за сутки, составляет менее 800 мг, то у больного нарушено ее выведение почками.

7. Назовите два врожденных дефекта ферментов, участвующих в метаболизме уратов, которые приводят к гиперурикемии.

- Повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы (ФРПФ).
- Частичный дефицит гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ) (синдром Келли–Сигмиллера [Kelley–Seegmiller]).

Эти дефекты ферментных систем, приводящие к повышению образования мочевой кислоты, наследуются как сцепленные с X-хромосомой рецессивные признаки. У таких больных подагра нередко возникает в более раннем возрасте (до 30 лет), а также наблюдается высокая частота развития уратного нефролитиаза. Полное отсутствие ГГФРТ приводит к возникновению **синдрома Леша–Найхана**, характеризующегося задержкой психического развития, стремлением к членовредительству, хореоатетозом и сниженным порогом судорожной активности. К этой же категории можно отнести **недостаточность глюкозо-6-фосфатазы** (болезнь Гирке, или болезнь накопления гликогена I типа), при которой происходит увеличение образования уратов в результате повышенного расщепления АТФ в процессе распада гликогена, обусловленного гипогликемией. Для данного заболевания характерен молочно-кислый ацидоз, который приводит к повышению порога секреции уратов в канальцах почек вследствие увеличения концентрации конкурирующих анионов.



Биосинтез уратов. Пунктирные стрелки обозначают отрицательную регуляцию процессов по типу обратной связи. ГГФРТ — гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза; АДА — аденозиндезаминаза; ПНФ — пуриннуклеозидфосфорилаза

8. В каких случаях развивается вторичная, или приобретенная, гиперурикемия?
Повышенное образование уратов происходит при избыточном потреблении продуктов, богатых пуриновыми основаниями; повышенном распаде АТФ при злоупотреблении алкоголем; использовании продуктов, содержащих фруктозу, при врожденной непереносимости последней; и повышенном обмене нуклеотидов при миелопролиферативных и лимфопролиферативных заболеваниях.

Недостаточное выведение уратов выявляется при болезнях почек, нефропатии вследствие отравления свинцом ("свинцовая" подагра), торможении канальцевой секреции уратов (кето- и лактатацидоз). Уменьшение выведения уратов наблюдает-

ся также при некоторых других заболеваниях, в частности гиперпаратиреоидизме, гипотиреоидизме и респираторном ацидозе.

9. Перечислите лекарственные препараты, способствующие развитию гиперурикемии, уменьшая выведение мочевой кислоты почками.

Для того чтобы запомнить названия препаратов, используется мнемоник **CAN'T LEAP** ("не могу преодолеть"):

C — Циклоспорин;
A — Алкоголь;
N — Никотиновая кислота;
T — Тиазиды;
L — Лазикс (фуросемид) и другие петлевые диуретики;
E — Этамбутол;
A — Аспирин (малые дозы);
P — Пиразинамид.

Гиперурикемия по неясным причинам может возникать на фоне приема леводопы, теофиллина и диданозина.

10. Почему чрезмерное употребление алкоголя часто приводит к возникновению гиперурикемии и подагры?

Избыточное употребление алкоголя приводит к повышению содержания молочной кислоты, которая уменьшает выведение уратов почками. Кроме того, алкоголь способствует образованию уратов, увеличивая интенсивность распада АТФ. И, наконец, в пиве содержится довольно большое количество гуанозина — пуринового основания.

11. Назовите четыре стадии течения подагрического артрита.

- **Бессимптомная гиперурикемия.** Повышенное содержание мочевой кислоты в крови без каких-либо признаков отложения кристаллов (подагрического артрита, тофусов или уратного нефролитиаза).
- **Острый подагрический артрит.**
- **Межприступный период.** Период между атаками подагры.
- **Хроническая тофусная подагра.** Кристаллы урата натрия откладываются подкожно, в синовиальной ткани или в субхондральной зоне костей.

12. Расскажите о течении типичной острой подагрической атаки.

При первичных (ранних) приступах острого подагрического артрита, как правило, наблюдается **моноартрит** (85 %). Большинство подагрических атак начинаются внезапно, **ночью** или **рано утром**, с быстрым нарастанием отечности, гиперемии, болезненности и повышением температуры в области сустава. Не исключен субфебрилитет. Иногда на фоне **эритемы** и **отечности тканей вокруг сустава** развивается целлюлит, который называется подагрическим. Реже возникают острый приступ подагры внесуставной локализации, например, бурситы (сумки локтевого отростка, препателлярной сумки), воспаление ахиллова сухожилия. В раннем периоде болезни продолжительность атаки составляет 3–10 дней. В области пораженного сустава при разрешении воспаления может наблюдаться шелушение. Последующие приступы подагры постепенно учащаются, увеличивается их продолжительность, и они приобретают характер полиартрита.

13. Какие суставы наиболее часто поражаются при подагре?

Для подагры более характерно поражение суставов нижних конечностей; суставы верхних конечностей вовлекаются реже. В 50 % случаев при первом подагрическом приступе страдает **первый плюснефаланговый сустав**, а в целом поражение данного сустава наблюдается более чем у 90 % больных. Острый артрит плюснефалангового сустава первого пальца — классическое проявление **подагры**. Если перечислять суставы в порядке убывания по частоте поражения их при подагре, то за первыми плюснефаланговыми суставами следует назвать суставы плюсны, голеностопные, пяточной кости, коленные, лучезапястные, пальцев кисти и локтевые. Приступы подагрического артрита аксиальных суставов (позвоночника) развиваются крайне редко. Растворимость кристаллов урата натрия при снижении температуры уменьшается, поэтому атаки подагры и образование тофусов возникают в участках тела с более низкой температурой (периферические отделы).

14. Какие факторы могут спровоцировать развитие острого приступа подагры?

Прием алкоголя

Употребление пищи, богатой пуриновыми основаниями

Физическая нагрузка

Травма

Хирургическое вмешательство (обычно приступ развивается на 3–5-й день послеоперационного периода)

Кровотечения

Различные острые процессы в организме, включая инфекционные заболевания

Прием некоторых лекарственных средств

Лучевая терапия

15. Как поставить диагноз подагры?

Необходимо исследовать свежую синовиальную жидкость на наличие кристаллов урата натрия. Кристаллы игольчатой формы располагаются вне- или внутриклеточно и обладают отрицательным двойным лучепреломлением (окрашиваются в желтый цвет при расположении параллельно оси красного луча) в поляризационном микроскопе (см. рисунок) (глава 10). Внеклеточная локализация кристаллов, как



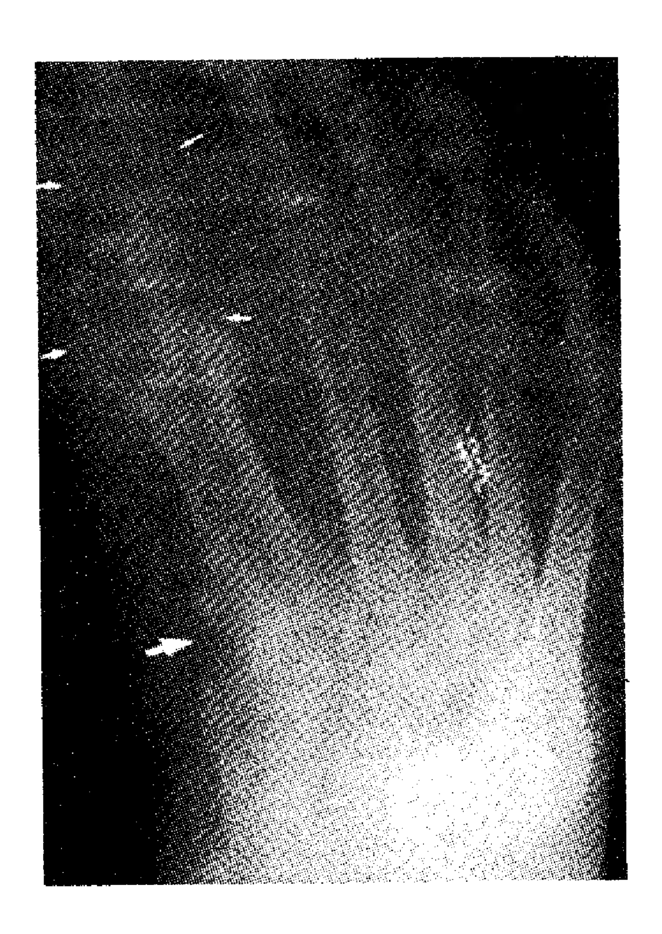
В поле поляризующего микроскопа видны игольчатые кристаллы мочевой кислоты

правило, наблюдается в синовиальной жидкости, взятой из пораженных суставов в межприступном периоде.

При исследовании синовиальной жидкости обнаруживаются признаки воспалительной реакции (цитоз составляет 20 000–100 000 лейкоцитов/мм^3 с преобладанием нейтрофилов). Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови время от времени повышается практически у всех больных, страдающих подагрой, однако в период острого приступа она может быть в пределах нормы. В связи с тем, что при бактериальном артрите в синовиальной жидкости также могут обнаруживаться кристаллы уратов, при малейшем подозрении на септический артрит необходимо провести посев синовиальной жидкости на флору. При клиническом анализе крови определяются повышение СОЭ, умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, не исключен реактивный тромбоцитоз.

16. Перечислите характерные рентгенологические признаки подагры.

На ранних стадиях заболевания в период острого приступа определяется **припухлость мягких тканей** в области пораженного сустава. При хроническом течении подагры наблюдаются **тофусы** и **эрозии костной ткани** (см. рисунок). Тофусы на рентгенограмме видны как очаги неравномерного уплотнения мягких тканей, в которых иногда откладывается кальций. Костные эрозии имеют "штампованную" форму (симптом "пробойника") со склеротической каемкой и нависающими краями, образующимися при разрушении коркового вещества кости (симптом "вздутия костного края"); иногда эти эрозии еще называют **"крысиные укусы"**. Как правило, сужения суставного пространства не происходит вплоть до поздних стадий заболевания; также не наблюдается развитие околосуставного остеопороза. Это характерные признаки большинства артритов.



На рентгенограмме стопы больного, страдающего хронической тофусной подагрой, определяются эрозивные изменения костей (*стрелки*)

17. У какой части пациентов после первой атаки острого подагрического артрита вторая атака развивается в течение первого года болезни, через несколько лет?

Лишь у некоторых больных (7 %) второй приступ подагры возникает более чем через 10 лет.

$<$ 1 года	62 %
1–2 года	16 %
2–5 лет	11 %
5–10 лет	4 %
$\geqslant$ 10 лет	7 %

18. Через какой период от первого приступа наблюдается образование тофусов? Какова их типичная локализация?

У нелеченых больных тофусы образуются в среднем через 10 лет после первого приступа подагры. Они имеют различную локализацию, но чаще располагаются в синовиальной ткани, субхондральных отделах костей, в области суставов кистей и стоп, сумки локтевого отростка, на разгибательной поверхности предплечья, в области ахиллова сухожилия и, реже, в области ушных раковин. Иногда целостность тофуса нарушается, и его содержимое — белая крошковатая масса, содержащая большое количество кристаллов мочевой кислоты,— выходит наружу.

19. О каких заболеваниях, сопровождающихся гиперурикемией и развитием подагры, следует помнить, составляя план обследования больного, страдающего подагрой?

Чаще всего гиперурикемия и подагра развиваются на фоне двух патологических состояний:

- ожирение;
- злоупотребление алкоголем.

Гиперурикемия у больного может быть также следствием таких заболеваний и состояний, как:

- прием лекарственных препаратов (вопрос 9);
- почечная недостаточность;
- гипотиреоз;
- миело- и лимфопролиферативные заболевания, гемолитические анемии, истинная полицитемия;
- гиперпаратиреоз, диабетический кетоацидоз, несахарный диабет, синдром Барттера (Bartter);
- поликистоз почек, нефропатия вследствие отравления свинцом;
- саркоидоз, псориаз;
- другие (например обезвоживание).

Подагра часто сочетается со следующими заболеваниями:

- артериальная гипертензия;
- гиперлипидемии;
- атеросклероз.

Все это диктует необходимость в дополнение к тщательно собранному анамнезу и детальному врачебному осмотру больного с подагрическим артритом провести лабораторные исследования, включающие клинический анализ крови, биохимический анализ крови (концентрации креатинина и мочевины, кальция, печеночных ферментов, мочевой кислоты), определение концентрации тиреотропного гормона, липид-

13 Зак. 3514

ного спектра крови, общий анализ мочи и определение концентрации креатинина и мочевой кислоты в моче, собранной за сутки.

20. Каковы особенности клинического течения подагры у женщин?

У женщин подагра развивается в более старшем возрасте (обычно после наступления менопаузы). Чаще при подагрической атаке поражаются несколько суставов. У женщин, страдающих подагрой, как правило, наблюдаются остеоартрит, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность умеренной степени, или же подагра развивается на фоне приема мочегонных препаратов. Характерно образование тофусов в поврежденных остеоартритом суставах, в том числе узелках Гебердена, а также в подушечках пальцев.

21. Расскажите о патофизиологических механизмах, лежащих в основе развития атаки острого подагрического артрита.

Приступ подагрического артрита развивается в результате образования в суставе преципитатов кристаллов урата натрия. Кристаллы "покрываются" белковой оболочкой, вследствие чего у них появляется способность инициировать воспалительные процессы. IgG, адсорбированный на кристаллах, реагирует с Fc-рецепторами клеток воспаления, активируя их, а аполипопротеин В, также входящий в белковую оболочку уратов, тормозит фагоцитоз и клеточный иммунный ответ. Таким образом, ураты стимулируют продукцию факторов хемотаксиса, цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8 и фактора некроза опухоли), простагландинов, лейкотриенов и кислородных радикалов нейтрофилами, моноцитами и синовиальными клетками. Кроме того, активируется система комплемента и выделение лизосомальных ферментов нейтрофилами.

22. Почему первые приступы подагрического артрита, как правило, быстро купируются без лечения?

Это можно объяснить следующими причинами:

- клеточный ответ регулируется различными белками, входящими в белковую оболочку кристаллов;
- фагоцитоз и разрушение кристаллов нейтрофилами уменьшает их количество.
- местное повышение температуры, сопровождающее процессы воспаления, увеличивает растворимость уратов;
- повышение продукции АКТГ подавляет процессы воспаления;
- на действие цитокинов (интерлейкина 1 и фактора некроза опухоли), потенцирующих воспалительную реакцию, влияет как продукция веществ-ингибиторов цитокинов, так и цитокинов, регулирующих иммунные процессы.

23. Перечислите типы заболеваний почек, развивающихся в результате гиперурикемии.

- **Уратная нефропатия.** Отложение кристаллов урата натрия в интерстициальной ткани почек проявляется умеренной и непостоянной альбуминурией и редко приводит к выраженному снижению функции почек. Иногда уратная нефропатия становится причиной развития сопутствующей артериальной гипертензии.
- **Мочекислая нефропатия.** Массивная преципитация кристаллов мочевой кислоты в собирательных трубочках почек и мочеточниках приводит к развитию острой почечной недостаточности. Это происходит при резком повышении концентрации мочевой кислоты, например при синдроме распада опухоли.

- **Мочекаменная болезнь с образованием уратных камней.** Частота образования камней коррелирует с выраженностью гиперурикемии и гиперурикозурии, а также с кислотностью мочи. Уратные камни рентгенонегативны. У больных, страдающих подагрой, нередко обнаруживаются камни, содержащие кальций, особенно при выраженной гиперурикозурии. Кристаллы мочевой кислоты служат основой для формирования кальциевых камней.
- **Другие.** Поликистозное поражение почек (у $^1/_3$ больных выявляется подагра), отравление свинцом и семейная уратная нефропатия.

24. Расскажите о методах лечения острого подагрического артрита.

Для лечения острого приступа подагры с хорошим эффектом применяются **НПВС** и **колхицин**. При наличии противопоказаний к данным препаратам или в случаях, когда приступ подагры устойчив к их действию, для подавления воспалительной реакции используются **кортикостероиды**. Препараты, снижающие содержание мочевой кислоты в крови (аллопуринол, пробенецид), следует назначать только после полного разрешения острой подагрической атаки, однако если до развития приступа больной принимал эти препараты, режим приема не изменяют.

Препараты, применяемые для лечения острого подагрического артрита

ПРЕПАРАТ	ДОЗА	ПРИМЕЧАНИЕ
НПВС (индометацин)	По 50 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 24–48 ч, далее по 50 мг 3 раза в сутки в течение 48 ч. После купирования приступа дозу снижают и прекращают прием препарата	Индометацин — препарат выбора. Эффективны и другие НПВС с коротким периодом полувыведения
Колхицин[1]	По 0,6 мг внутрь каждый час до купирования приступа или появления побочных эффектов препарата либо до достижения максимальной дозы — 6 мг (10 таблеток)	Наиболее эффективен в первые 24 ч от начала атаки. Тошнота, рвота и диарея на фоне приема препарата наблюдаются у 80 % больных. Пациенты пожилого возраста; при почечной или печеночной недостаточности препарат не назначают
Внутрисуставное введение триамцинолона или метилпреднизолона	40 мг в растворе лидокаина вводят в полость крупных суставов, 10–20 мг — в полость мелких суставов или сумки	Используется для лечения 1–2 пораженных суставов или сумок. Эффективно в первые 24 ч от начала приступа у 90 % больных
Кортикостероидные препараты для системного применения	Преднизолон 30 мг/сут с последующим снижением дозы в течение 7–10 дней или триамцинолон (кеналог) 60 мг внутримышечно, не более 2 раз	Может развиться реактивная артропатия
Адренокортикотропный гормон (АКТГ)	По 40–80 ЕД USP внутримышечно через 12 ч по необходимости (обычно 1–3 инъекции)	Более дорогостоящий метод лечения по сравнению с предыдущими

[1] Колхицин (глава 88) также применяют внутривенно. Препарат в дозе 1,0–2,0 мг разводят в 20 мл физиологического раствора и медленно вводят в течение 5–10 мин. Через 6–12 ч можно сделать еще одну инъекцию при условии, что у больного нет нарушения функции почек или печени. При введении колхицина внутривенно побочные эффекты со стороны ЖКТ не наблюдаются, однако могут быть такие токсические проявления, как подавление функции костного мозга, аритмии, а при попадании вещества под кожу — некроз. Препарат колхицина для внутривенного введения может быть в скором времени снят с производства вследствие его высокой токсичности.

25. В каких случаях необходимо лечить бессимптомную гиперурикемию?

Лечение асимптомной гиперурикемии показано либо при резком повышении концентрации мочевой кислоты в крови, например при синдроме распада опухоли, либо при гиперурикемии высокой степени (концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови > 12 мг/дл или содержание мочевой кислоты в собранной за сутки моче > 1100 мг). 50 % больных, имеющих такой высокий уровень мочевой кислоты в крови, страдают уратным нефролитиазом.

26. Перечислите показания к постоянному лечению манифестных форм подагры (симптоматической гиперурикемии).

Пожизненное назначение гиперурикемических препаратов (аллопуринол или пробенецид) показано в следующих случаях:

- более 2–3 острых подагрических атак за период 1–2 года;
- нефролитиаз (уратные или кальциевые камни);
- образование тофусов;
- хронический подагрический артрит с появлением костных эрозий;
- асимптомная гиперурикемия, при которой концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови составляет более 12 мг/дл или содержание мочевой кислоты в собранной за сутки моче — более 1100 мг (с целью снижения риска развития уратного нефролитиаза).

Показания к назначению аллопуринола и пробенецида, дозы препаратов и их побочные эффекты подробно обсуждаются в главе 88.

27. На фоне начала лечения антигиперурикемическими препаратами может развиться острая подагрическая атака. Как уменьшить риск ее возникновения?

Необходимо увеличивать дозу антигиперурикемического препарата постепенно, одновременно назначая либо малые дозы НПВС 2 раза в день, либо колхицин внутрь по 0,6 мг 2 раза в день (если у больного имеется почечная недостаточность, то дозы препаратов уменьшаются соответственно степени нарушения функции почек) с целью профилактики развития острых приступов подагры в течение первых 6–12 мес терапии. Кроме того, использование данных схем поддерживающего лечения эффективно снижает частоту возникновения острых атак подагры в целом.

28. Как лечить тофусную подагру?

Основная цель лечения тофусной подагры — значительное уменьшение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, что создает условия для резорбции уратов из тофусов. Положительный результат достигается при длительном лечении аллопуринолом; концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови необходимо поддерживать как минимум на 1,0 мг/дл ниже верхней границы нормы (6,8 мг/дл). Профилактический прием колхицина в таблетках или НПВС нередко уменьшает частоту развития подагрических атак у таких больных.

29. Почему подагра относительно часто развивается у больных, перенесших трансплантацию органов?

Главным фактором риска у таких больных, возможно, является прием циклоспорина, который уменьшает экскрецию уратов с мочой. При этом лечение острых приступов подагры и нормализация концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови затруднены. Терапия циклоспорином или почечная недостаточность — относительные противопоказания к назначению НПВС, а прием колхицина в комбинации с азатио-

рином может вызвать развитие тяжелой нейтропении. Наиболее безопасным методом купирования острых подагрических атак является применение кортикостероидов, в том числе и введение их в полость сустава. Необходимо периодически проводить посевы синовиальной жидкости на флору. Урикозурические препараты часто неэффективны у таких пациентов вследствие низкой клубочковой фильтрации (менее 50 мл/мин). Больному можно назначить аллопуринол в дозе, соответствующей степени нарушения функции почек (глава 88), если он не принимает азатиоприн, поскольку данная комбинация препаратов остается опасной в плане развития тяжелой лейкопении и апластической анемии, даже если дозу азатиоприна на период приема аллопуринола уменьшить на 50–75 %.

30. Назовите имена некоторых знаменитых людей, страдавших от подагры.
Исаак Ньютон, Микеланджело, Бенджамин Франклин, Уильям Питт, Чарльз Дарвин. И это лишь малая часть длинного списка имен!

Избранная литература

Alloway J. A., Moriarty M. J., Hoogland Y. T., Nashel D. J. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. J. Rheumatol., 20: 111–113, 1993.

Baethge B. A., Work J., Landreneau M. D., McDonald J. C. Tophaceous gout in patients with renal transplants treated with cyclosporine A. J. Rheumatol., 20: 718–720, 1993.

Beutler A., Schumacher H. R. Jr. Gout and "pseudogout": When are arthritic symptoms caused by crystal deposition? Postgrad. Med., 95(2): 103–116, 1994.

Cohen M. G., Emmerson B. T. Crystal arthropathies: Gout. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994, 7.12.1–7.12.16.

Groff G. D., Franck W. A., Raddatz D. A. Systemic steroid therapy for acute gout: A clinical trial and review of the literature. Semin. Arthritis Rheum., 19: 329–336, 1990.

Joseph J., McGrath H. Gout or "pseudogout": How to differentiate crystal-induced arthropathies. Geriatrics, 50: 33–39, 1995.

Kelley W. N., Schumacher H. R. Jr. Gout. In: Kelley W. N., Harris E. D. Jr., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1291–1336.

Kerolus G., Clayburne G., Schumacher H. R. Jr. Is it mandatory to examine synovial fluids promptly after arthrocentesis? Arthritis Rheum., 32: 271–278, 1989.

Pratt P. W., Ball G. V. Gout: Treatment. In: Schumacher H. R. Jr. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed., Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 216–219.

Puig J. G., Michan A. D., Jimenez M. L. et al. Female gout: Clinical spectrum and uric acid metabolism. Arch. Intern. Med., 151: 726–732, 1991.

Sells L. L., German D. C. An update on gout. Bull. Rheum. Dis., 43: 4–6, 1994.

Tate G. A., Schumacher H. R. Jr. Gout: Clinical and laboratory features. In: Schumacher H. R. Jr. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 213–216.

Terkeltaub R. A. Gout and mechanisms of crystal-induced inflammation. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 510–516, 1993.

Terkeltaub R. A. Gout: Epidemiology, pathology, and pathogenesis. In: Schumacher H. R. Jr. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed., Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 209–213.

Wallace S. L., Singer J. Z., Duncan G. J. et al. Renal function predicts colchicine toxicity: Guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. J. Rheumatol., 18: 264–269, 1991.

ГЛАВА 50. БОЛЕЗНЬ ОТЛОЖЕНИЯ КРИСТАЛЛОВ ПИРОФОСФАТА КАЛЬЦИЯ

Matthew T. Carpenter, M.D.

1. Что такое дигидрат пирофосфата кальция (ДПФК)?

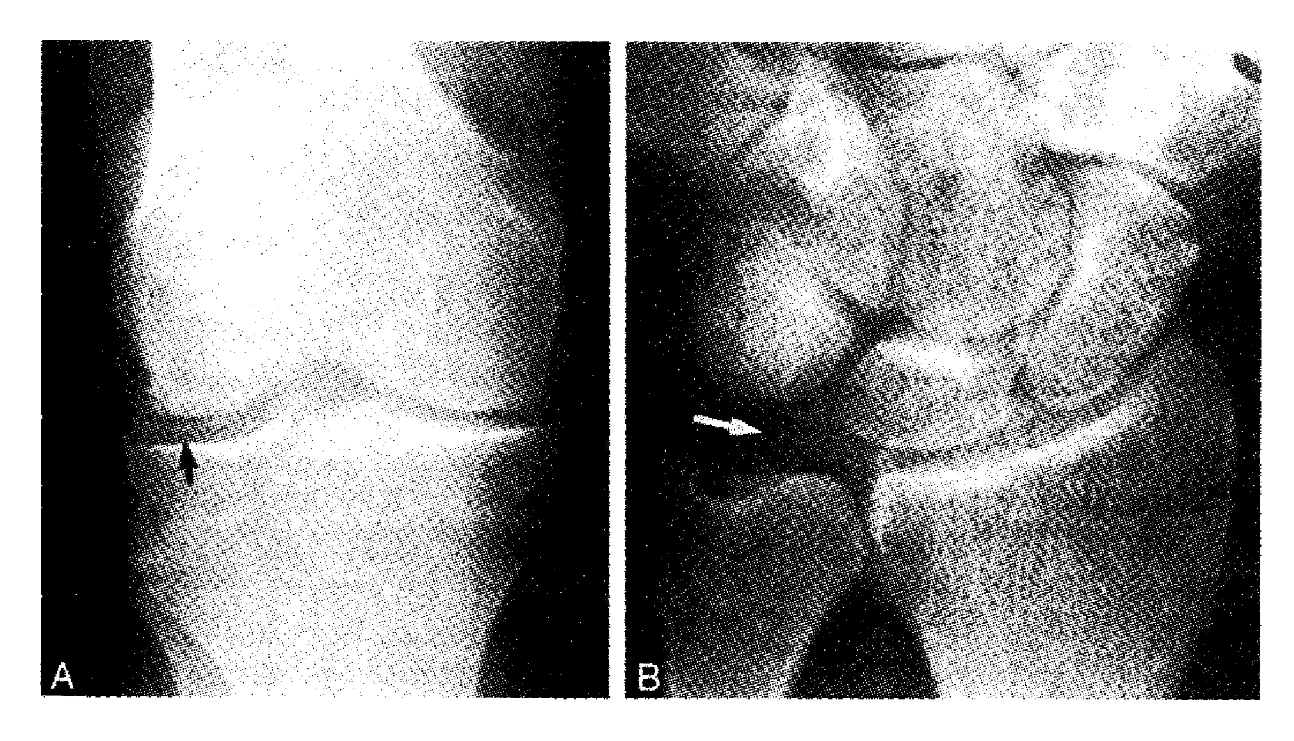
ДПФК – это соль кальция ($Ca_2P_2O_2 \cdot 2H_2O$), которая откладывается в хрящевой ткани, при этом на рентгенограмме определяется хондрокальциноз. Кристаллы ДПФК могут образовываться в полости сустава, вызывая острый, сопровождающийся сильными болями артрит, который называется **псевдоподагрой**.

2. Какова распространенность хондрокальциноза?

Хондрокальциноз при рентгенографическом исследовании выявляется более чем у 50 % людей старше 80 лет. Чаще всего он протекает бессимптомно ("скрытая" или латентная форма болезни отложения кристаллов ДПФК).

3. Всегда ли хондрокальциноз обусловлен отложением ДПФК?

Хондрокальциноз может развиваться в результате отложения в хрящевой ткани не только ДПФК, но и других солей кальция, в том числе гидроксиапатитов. Например, кальцификация хрящей межпозвоночных дисков, наблюдаемая при охронозе, в значительной степени обусловлена отложением именно гидроксиапатита кальция. Считается, что характерные рентгенологические признаки хондрокальциноза, такие как обызвествление треугольного фиброзно-хрящевого комплекса лучезапястного сустава или гиалинового хряща и менисков коленного сустава, проявляются вследствие отложения кристаллов ДПФК. Тем не менее, лучше идентифицировать кристаллы в лаборатории.



А. Хондрокальциноз коленного сустава. **В.** Кальциноз треугольного фиброзно-хрящевого комплекса лучезапястного сустава

4. У всех ли пациентов, страдающих болезнью отложения кристаллов ДПФК, выявляется хондрокальциноз?

Артрит, обусловленный отложением кристаллов ДПФК, может развиваться у больных, не имеющих признаков хондрокальциноза на рентгенограммах. Поэтому всегда необходимо исследовать синовиальную жидкость из пораженного сустава для выяснения причины заболевания. У пожилых пациентов острое воспаление коленного сустава может быть проявлением подагры или псевдоподагры, даже если нет изменений на рентгенограммах. Артроцентез пораженного сустава с исследованием синовиальной жидкости в данном случае — единственный способ установить точный диагноз. Термин "пирофосфатная артропатия" используется для описания обусловленных отложением кристаллов ДПФК структурных повреждений суставов с признаками хондрокальциноза или без них. "Болезнь отложения кристаллов ДПФК" — это более общий термин, обозначающий любые проявления, связанные с отложением кристаллов ДПФК, включая хондрокальциноз, псевдоподагру и пирофосфатную артропатию.

5. Перечислите клинические проявления болезни отложения кристаллов ДПФК.

- Псевдоподагра.
- Псевдоревматоидный артрит.
- Псевдоостеоартрит без острых атак псевдоподагры.
- Псевдоостеоартрит, сопровождающийся острыми атаками псевдоподагры.
- Бессимптомная форма (латентная), выявляемая только с помощью рентгенографии.
- Псевдоневропатический (псевдо-Шарко) артрит.

Данные клинические проявления часто сочетаются друг с другом.

6. Дайте определение псевдоподагры. Каковы ее клинические проявления?

Псевдоподагра — это острый артрит, обусловленный высвобождением кристаллов ДПФК в полость сустава. Здесь кристаллы фагоцитируются нейтрофилами, которые выделяют цитокины и другие медиаторы, усиливающие воспалительную реакцию. Симптомы острой атаки псевдоподагры не отличаются от проявлений приступа артрита любой другой этиологии и характеризуются быстрым нарастанием боли и отека пораженного сустава. При осмотре выявляется местное повышение температуры, отечность с выпотом в полость сустава, болезненность при пальпации и ограничение подвижности одного или нескольких вовлеченных в процесс суставов. Покраснение в области сустава напоминает таковое при целлюлите. Иногда наличие общих симптомов — лихорадка или недомогание — усиливает подозрение на инфекционное поражение.

Клинические проявления псевдоподагры могут имитировать течение подагры, однако кристаллы ДПФК и урата натрия, вызывающие эти заболевания, отличаются друг от друга. Приступы псевдоподагры характеризуются менее выраженным болевым синдромом и медленнее достигают пика интенсивности клинических проявлений по сравнению с подагрической атакой. Как правило, поражается один сустав, хотя описаны случаи олиго- и полиартритических атак псевдоподагры. Крупные суставы вовлекаются в процесс чаще, чем мелкие, при этом наиболее часто наблюдается поражение коленного сустава. Приступ псевдоподагры проходит самостоятельно (без лечения) в течение месяца. В период между атаками клинических проявлений обычно нет.

7. Как поставить диагноз псевдоподагры?

При симптомах острого моноартрита или олигоартрита самым первым диагностическим исследованием, которое следует незамедлительно провести, является пункция пораженных суставов. Полученная синовиальная жидкость может быть желтого цвета, мутной или даже абсолютно непрозрачной, известково-белой из-за взвешенных в ней кристаллов. Жидкость посылают в лабораторию, где определяется содержание различных клеток, а также проводится исследование мазка, окрашенного по Граму, и посевы на флору. Как правило, выявляется лейкоцитоз с преобладанием полиморфно-ядерных клеток. Одновременно образец синовиальной жидкости исследуется на наличие кристаллов с помощью **поляризующей световой микроскопии**. Присутствие кристаллов ДПФК, располагающихся внутри нейтрофилов, подтверждает диагноз псевдоподагры. В редких случаях для уточнения диагноза требуется использование специальных методов идентификации кристаллов, например с помощью дифракции рентгеновских лучей.

8. Как проводится исследование в поляризованном свете?

Каплю синовиальной жидкости помещают на чистое предметное стекло и покрывают покровным стеклом. Сначала препарат исследуют с помощью обычного светового микроскопа. Кристаллы ДПФК имеют ромбовидную или прямоугольную форму с тупыми или прямыми концами, тогда как кристаллы урата натрия игольчатой формы с заостренными концами.

Хотя предварительный диагноз можно поставить с помощью световой микроскопии, для уточнения природы кристаллов необходимо исследовать синовиальную жидкость в поляризованном свете, используя красный фильтр первого порядка. Кристаллы ДПФК характеризуются **слабым двойным лучепреломлением**. Это означает, что кристаллы, длинная ось которых располагается параллельно *вектору низкочастотных колебаний луча в красном фильтре первого порядка*, окрашиваются в синий цвет. (Говоря о кристаллах, ревматологи уточняют, выровнен ли кристалл в определенной плоскости, и не говорят о векторе низкочастотных колебаний!) Как правило, эта ось обозначена на микроскопе для предупреждения ошибок при исследовании. Существует мнемоническое сокращение **ABC** — **A**ligned **B**lue **C**alcium (выстроенные в линию синие кристаллы кальция). Подразумевается, что, если кристалл окрашивается в синий цвет при параллельном его расположении к оси красного фильтра, то это пирофосфат кальция. Если же длинные оси кристаллов располагаются под прямым углом к вектору медленной вибрации, то они окрашиваются в желтый цвет. При вращении предметного столика микроскопа можно легко найти такое положение препарата, при котором длинная ось кристалла будет расположена в нужном направлении для определения искомого цвета (глава 10).

9. Каких "ловушек" следует остерегаться при постановке диагноза острого приступа псевдоподагры?

1. Любой острый микрокристаллический артрит, включая ДПФК, может сочетаться с бактериальным поражением сустава — **септическим артритом**. Ферменты, разрушающие хрящевую ткань, вырабатываются как бактериями, так и нейтрофилами. Эти ферменты извлекают кристаллы из суставных и околосуставных тканей, и невнимательный (или неопытный) врач не диагностирует септическое поражение сустава. Вот почему необходимо после проведения любого артроцентеза по поводу острого артрита исследовать синовиальную жидкость с окрашиванием по Граму и делать посевы на флору.

2. В редких случаях наблюдается сочетание подагры и псевдоподагры. Это состояние легко диагностируется с помощью исследования синовиальной жидкости в поляризованном свете.

3. Острая атака псевдоподагры с поражением лучезапястного сустава может привести к развитию запястного туннельного синдрома. Всех пациентов с такой патологией необходимо внимательно осмотреть и тщательно собрать у них анамнез.

4. Приступ псевдоподагры часто возникает на фоне какого-либо острого заболевания, например инфаркта миокарда, или после хирургического вмешательства. Важную роль в его возникновении играют изменения электролитного баланса с колебаниями концентрации кальция в сыворотке крови. Любого пациента пожилого возраста, госпитализированного по поводу жалоб на впервые появившиеся боли в суставах, необходимо обследовать для исключения псевдоподагры. Помните, что пациенты, страдающие идиопатической псевдоподагрой, как правило, старше 55–60 лет.

10. Как лечить псевдоподагру?

Хотя псевдоподагра изучена недостаточно, принципы лечения атаки этого заболевания не отличаются от таковых при подагре.

1. В некоторых случаях **полная эвакуация синовиальной жидкости** из пораженного сустава, вместе с которой удаляется повреждающий фактор — кристаллы ПДФК, приводит к купированию приступа. Большинство ревматологов сочетают различные методы лечения с полной эвакуацией синовиальной жидкости.

2. Назначение **НПВС** в полных дозах. **Индометацин** — по 50 мг внутрь 3–4 раза в день в течение 1–2 дней, далее по мере стихания клинических проявлений дозу постепенно уменьшают. Лечение острых микрокристаллических артритов индометацином считается классическим, хотя применение других НПВС в полных дозах не менее эффективно. Однако пациенты, страдающие псевдоподагрой, как правило, пожилого возраста и имеют различные сопутствующие хронические заболевания, в том числе почечную недостаточность или язвенную болезнь, при которых НПВС противопоказаны. Перед началом терапии НПВС всегда стоит проверить концентрацию креатинина в сыворотке крови пациента.

3. Если у больного высок риск развития побочных эффектов на фоне приема НПВС, в полость сустава можно ввести кортикостероидный препарат пролонгированного действия, например **триамцинолона гексацетонид.** В 1 мл раствора триамцинолона гексацетонида содержится 20 мг препарата. В полость крупных суставов (коленный, плечевой) вводят 20–40 мг препарата, для мелких суставов (лучезапястный) необходимо 10–20 мг. Местное применение кортикостероидов — это наилучший метод быстрого и полного купирования приступа с минимальным риском развития системных побочных эффектов. По причине пожилого возраста больных и наличия у них различных сопутствующих хронических заболеваний, часто препятствующих проведению других лечебных мероприятий, местное введение кортикостероидов является предпочтительным методом терапии.

4. Если больной не принимает стероиды постоянно вследствие какого-либо заболевания, например астмы, то после внутримышечной или внутривенной инъекции 40 ЕД **АКТГ** приступ купируется в течение 5 дней. Как и при подагре, применение АКТГ в разгар атаки не столь эффективно (через несколько дней от появления первых симптомов).

5. При остром приступе подагры одна или две инъекции 60 мг **триамцинолона ацетонида** внутримышечно так же действенны, как и прием индометацина. По нашим

предварительным данным, эта доза препарата столь же эффективна и в лечении атаки псевдоподагры. Настоящий метод лечения показан госпитализированным больным, имеющим противопоказания к назначению НПВС и отказывающимся от внутрисуставного введения препаратов.

6. Некоторые клиницисты используют **преднизолон** внутрь для лечения подагрической атаки. Этот метод лечения еще не изучен в отношении терапии псевдоподагры, однако им можно воспользоваться в случаях, когда больному противопоказано проведение внутримышечных или внутрисуставных инъекций, например при геморрагических диатезах. Лечение начинают с 40 мг/сут преднизолона внутрь, далее дозу постепенно снижают до полной отмены препарата в течение 10–14 дней. Конечно, постоянно необходимо помнить о побочных эффектах любых назначаемых стероидных лекарственных средств, включая возможность временного ухудшения течения диабета с повышением содержания глюкозы в сыворотке крови или вспышки инфекции.

7. Известно, что как внутривенное, так и пероральное применение **колхицина** обрывает атаку псевдоподагры, причем внутривенное введение препарата более эффективно. Но ревматологи не любят применять колхицин для лечения псевдоподагры из-за его выраженной токсичности, особенно при назначении людям пожилого возраста, тем более что другие методы лечения хорошо переносятся больными.

8. Как и при любом остром артрите, во время приступа псевдоподагры следует обеспечить **покой пораженного сустава** с постепенным увеличением нагрузки на него до обычной после купирования атаки.

9. При приступе псевдоподагры с полиартикулярным поражением могут применяться НПВС, любая из вышеперечисленных схем терапии системными кортикостероидами или колхицин.

11. Можно ли с помощью каких-либо препаратов предотвратить развитие приступов псевдоподагры?

К счастью, у большинства больных атаки псевдоподагры происходят с большими межприступными промежутками, и поэтому они в профилактическом лечении не нуждаются. У больных с частыми приступами развития последних удается избежать с помощью назначения колхицина в дозе 0,6 мг 2 раза в день. Некоторые ревматологи применяют с этой целью малые дозы НПВС, хотя об этом методе сообщений в литературе нет.

12. Удается ли с помощью каких-либо препаратов замедлить или обратить процессы отложения кристаллов ДПФК, вызывающие артрит?

К сожалению, таких методов лечения, которые бы препятствовали отложению кристаллов ДПФК или удаляли бы уже имеющиеся накопления их в тканях, не существует. Пациентов с хроническими артропатиями, развившимися в результате отложений кристаллов ДПФК по типу псевдоостеоартрита или псевдоревматического артрита, лечат, как и больных, страдающих остеоартритом, используя различные методы физиотерапии, НПВС или аналгетики.

13. Перечислите лабораторные исследования, которые проводят больному с впервые диагностированной болезнью отложения кристаллов ДПФК.

В большинстве случаев болезнь отложения кристаллов ДПФК выявляется случайно или это происходит в связи с процессами старения. Но если болезнь сопровождается

выраженными клиническими проявлениями с поражением большого количества суставов или же возраст больного составляет менее 55 лет, следует предположить наличие каких-либо метаболических нарушений. Необходим индивидуальный подход к больны старше 55 лет, прежде всего стоит подумать о гиперпаратиреозе. Рекомендуется определить в сыворотке крови:

кальций;
магний;
фосфор;
щелочную фосфатазу;
ферритин;
железо;
железосвязывающую способность сыворотки крови;
тиреотропный гормон (спорно).

14. Какие заболевания, при которых наблюдается отложение кристаллов ДПФК, необходимо исключить у больного, страдающего болезнью отложения кристаллов ДПФК?

Заболевания, при которых наблюдается отложение кристаллов ДПФК

СВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ С ОТЛОЖЕНИЕМ КРИСТАЛЛОВ ДПФК		
СТРОГО ДОКАЗАНА	ВЕРОЯТНА	ВОЗМОЖНА
Гиперпаратиреоз (первичный и вторичный)	Остеоартрит	Гипотиреоз
Гемохроматоз	Амилоидоз	Охроноз
Гипомагниемия	Синдром Барттера (возникает вследствие гипомагниемии)	Болезнь Педжета
Гипофосфатазия	Доброкачественная гипермобильность суставов	Болезнь Вильсона
Старение	Гипокальцийурическая гиперкальциемия	Акромегалия
Семейные/врожденные случаи		Сахарный диабет
Посттравматические, включая хирургические вмешательства		Состояние после лучевой терапии
		Истинная невропатическая артропатия
		Подагра
		Гипофосфатемический рахит, связанный с X-хромосомой

По: Moskowitz R. W. Deposition of calcium pyrophosphate or hydroxyapatite. In: Kelley W. N. et al. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

15. Можно ли больному, страдающему болезнью отложения кристаллов ДПФК, ошибочно поставить диагноз ревматоидного артрита?

Дифференциальная диагностика между болезнью отложения кристаллов ДПФК и ревматоидным артритом иногда довольно сложна. Более чем у 5 % больных, страдающих артритом вследствие отложения ДПФК, развивается множественное поражение суставов, особенно коленных, лучезапястных и локтевых, сопровождающееся хроническим вялотекущим воспалительным процессом (длится недели и месяцы). Такая форма течения болезни отложения кристаллов ДПФК называется **псевдоревматоидным артритом**. Поражение суставов может быть симметричным и сопровождаться появлением общих симптомов, таких как слабость и утренняя скованность. При осмотре обнаруживают утолщение синовиальной оболочки, ограничение подвижности сустава и сгибательные контрактуры. СОЭ иногда повышена.

У 10 % больных, страдающих отложением кристаллов ДПФК, определяется ревматоидный фактор (РФ), но с той же частотой, что и у здоровых людей пожилого возраста. Как правило, титр РФ у таких пациентов небольшой. Высокий титр РФ,

более распространенный синовит, поражение кистей и стоп, а также характерные эрозивные изменения в суставах позволяют отличить истинный РА от псевдоревматоидного артрита.

Перед тем как поставить больному диагноз серонегативного РА или РА с низким титром РФ, следует рассмотреть возможность наличия болезни отложения кристаллов ДПФК — еще раз проанализировать рентгенограммы, сопоставить все клинические проявления заболевания и сделать пункцию сустава для исследования синовиальной жидкости на содержание в ней кристаллов (если это необходимо). Такой врачебный подход особенно важен в отношении людей среднего возраста, потому что примерно $^1/_3$ больных гемохроматозом испытывают боли в суставах, возможно, связанные с отложением кристаллов ДПФК. Важно помнить, что у больного может быть сочетание истинного серопозитивного РА и болезни отложения кристаллов ДПФК; подобные случаи описаны в литературе.

16. Как отличить псевдоневропатическую артропатию (или псевдо-Шарко артропатию) от истинной невропатической артропатии?

Характерным признаком истинной **невропатической артропатии** является болевой синдром, который гораздо менее выражен и не соответствует тяжести изменений в суставах, обнаруживаемых при врачебном осмотре или на рентгенограммах. У больных, страдающих истинной невропатической артропатией, при неврологическом обследовании выявляется нарушение чувствительности, включая вибрационную и проприоцептивную. При **псевдо-Шарко артропатии** болевая чувствительность не изменена. Эти два состояния важно отличать друг от друга, потому что пациентам с истинной невропатической артропатией полное эндопротезирование суставов, как правило, не проводится, в отличие от псевдоневропатической артропатии. Интересно, что у больных, страдающих *tabes dorsalis* (спинная сухотка), при наличии сопутствующей болезни отложения кристаллов ДПФК вероятность развития истинной невропатической артропатии увеличивается.

17. Существуют ли признаки, по которым можно отличить псевдоостеоартрит, развившийся в результате отложения кристаллов ДПФК, от классического остеоартрита?

Псевдоостеоартрит возникает у 50 % больных, страдающих отложением кристаллов ДПФК. При этом выявляются особенности поражения суставов, отличающие их от других типов остеоартрита. При псевдоостеоартрите, обусловленном отложением ДПФК, развиваются выраженные дегенеративные изменения в пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых и плечевых суставах, а также в коленных суставах. Для первичного остеоартрита типично поражение только коленных суставов; причем, как правило, затронута медиальная часть коленного сустава, что приводит к развитию варусной деформации нижних конечностей, или "дугообразных" ног. При псевдоостеоартрите чаще возникает поражение латеральной части коленного сустава, с развитием двусторонней или односторонней вальгусной деформации, или "стучащих коленей". Нередко наблюдается также изолированный пателлофеморальный остеоартрит. Характерный признак псевдоостеоартрита, обусловленного отложением ДПФК,— сгибательная контрактура в пораженных суставах. Псевдоостеоартрит по сравнению с первичным остеоартритом обычно симметричен. Более чем у 50 % больных с псевдоостеоартритом наблюдаются периодические приступы псевдоподагры. Типичными рентгенологическими признаками являются хондрокальциноз и обильное разрастание остеофитов.

Избранная литература

Alloway J. A., Moriarty M. J., Hoogland Y. T., Nashel D. J. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. J. Rheumatol., 20: 111–113, 1993.

Doherty M., Dieppe P. Clinical aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. Rheum. Dis. Clin. North Am., 14: 395–414, 1988.

Fam A. G. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and other crystal deposition diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 4: 574–582, 1992.

Jacobelli S. G., McCarty D. J., Silcox D. C. et al. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in neuropathic joints: Four cases of polyarticular involvement. Ann. Intern. Med., 79: 340–347, 1973.

Jones A. C., Chuck A. J., Arie E. A. et al. Disease associated with calcium pyrophosphate deposition disease. Semin. Arthritis Rheum., 22(3): 188–202, 1992.

Meed S. D., Spillberg I. Successful use of colchicine in acute polyarticular pseudogout. J. Rheumatol., 8: 689–691, 1981.

Moskowitz R. W. Deposition of calcium pyrophosphate or hydroxyapatite. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Pritzker K. P. H. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition and other crystal deposition diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 442–447, 1994.

Reginato A. J. Calcium pyrophosphate dihydrate gout and other crystal deposition disease. Curr. Opin. Rheumatol., 3: 676–683, 1991.

Ritter J., Kerr L. D., Valeriano-Marcet J., Spiera H. ACTH revisited: Effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. J. Rheumatol., 21: 696–699, 1994.

Ryan L. M. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition and other crystal deposition diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 517–521, 1993.

Ryan L. M., McCarty D. J. Calcium pyrophosphate crystal deposition disease; pseudogout; articular chondrocalcinosis. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

ГЛАВА 51. ГИДРОКСИАПАТИТНАЯ И ДРУГИЕ МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ АРТРОПАТИИ

Matthew T. Carpenter, M.D.

1. Только ли кристаллы, вызывающие развитие подагры и псевдоподагры, обнаруживаются в синовиальной жидкости?

Кристаллы урата натрия, вызывающие развитие подагры, и кристаллы дигидрата пирофосфата кальция (ДПФК), вызывающие развитие псевдоподагры, наиболее часто обнаруживаются в синовиальной жидкости. Но с помощью поляризационного

светового микроскопа в ней можно найти множество других кристаллов и частиц. Некоторые из этих кристаллов вызывают заболевание суставов, а другие являются лишь случайными любопытными находками.

Кристаллы и частицы, обнаруживаемые в синовиальной жидкости

Кристаллы урата натрия
Кристаллы дигидрата пирофосфата кальция (ДПФК)
Кристаллы гидроксиапатита кальция (и другие кристаллы основных фосфорных солей кальция)
Кристаллы оксалата кальция
Кристаллы кортикостероидов, после их внутрисуставного введения
Тальк с перчаток врача
Кристаллы холестерина
Капли липидов
Чужеродные органические частички (занозы, шипы растений)
Металлические частички в протезированном суставе

2. Что такое гидроксиапатит кальция?

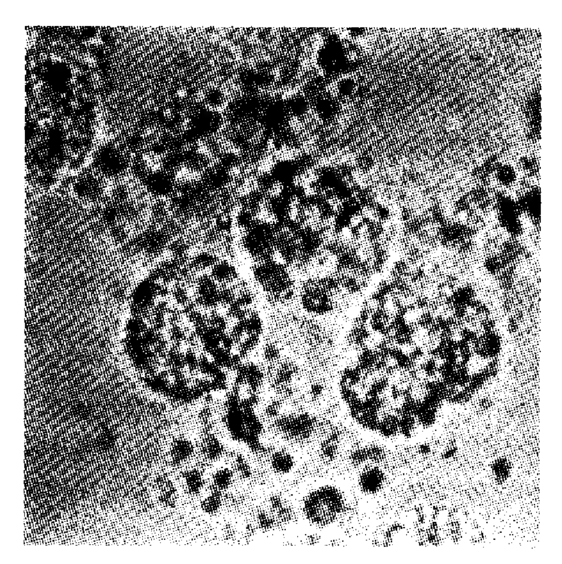
Гидроксиапатит кальция ($Ca_5(PO_4)_3 \cdot 2H_2O$) — это минеральное соединение, содержащее кальций, которое входит в состав костной ткани. Гидроксиапатиты и некоторые другие соли кальция способны откладываться в мягких тканях и сухожилиях или обнаруживаются при некоторых формах артрита в синовиальной жидкости. Все минеральные соли кальция называются **основными фосфатами кальция (ОФК)**.

3. Вызывают ли ОФК артриты?

ОФК могут играть роль в развитии заболеваний трех групп:

- кальцифицирующий тендинит;
- острый кальцифицирующий периартрит;
- ОФК-артропатия (например, плечевой синдром Милуоки).

При остром кальцифицирующем периартрите кристаллы ОФК вызывают боль и отечность сустава, подобно кристаллам урата натрия при подагре. При кальцифицирующем тендините не ясно, являются ли кристаллы ОФК непосредственной причиной возникновения тендинита или же отложение кристаллов ОФК происходит как ответная реакция на постоянное перенапряжение тканей в плохо кровоснабжаемых зонах. Отложение ОФК в мягких тканях также наблюдается при кальцинозе, развивающемся при системной склеродермии и дерматомиозите.



Скопления кристаллов ОФК в нейтрофилах при исследовании с помощью светового микроскопа

4. Как обнаружить кристаллы ОФК при подозрении, что именно они являются причиной заболевания?

Кристаллы ОФК идентифицировать трудно. Если на рентгенограмме выявляются характерные кальцификаты, то чаще думают о кристаллах ОФК как о причине заболевания. При пункции очага отложения кальция получают содержимое, похожее на зубную пасту. Отдельные кристаллы ОФК настолько малы, что их невозможно увидеть. При обычной световой микроскопии обнаруживаются скопления кристаллов ОФК, похожие на блестящие монеты.

Кристаллы ОФК не обладают двойным лучепреломлением, поэтому их не видно при исследовании в поляризованном свете. Для подтверждения наличия кальция в аспирированном материале используют специальное окрашивание (ализариновым красным), однако этот метод не столь широко распространен в клинической практике и не является специфичным для ОФК. Точная идентификация кристаллов возможна только при использовании электронной трансмиссионной микроскопии, доступной в крупных специализированных клиниках, но не практикующим врачам.

5. Где наиболее часто возникает кальцифицирующий тендинит?

Отложение ОФК чаще наблюдается в области плечевого сустава. Более чем на 5 % рентгенограмм плечевого сустава взрослых пациентов выявляются периартикулярные отложения солей кальция; при этом, как правило, поражается сухожилие надостной мышцы (*m. supraspinatus*). Не исключено повреждение сухожилий вокруг других суставов.

6. Сопровождается ли подобное отложение солей кальция клинической симптоматикой?

Нередко отложения ОФК являются случайной находкой. При поражении сухожилия надостной мышцы, входящего в "манжету поворота плеча", кальцификаты обнаруживаются при рентгенологическом исследовании по поводу бурсита или болезненности при пальпации в области сустава. К тому же, отложение солей кальция в данном случае является *следствием* течения хронического тендинита, а не причиной его развития.

7. Как лечить кальцифицирующий тендинит?

Если отложения ОФК не сопровождаются клиническими проявлениями, то лечения не требуется. Больных с симптомами бурсита или тендинита следует вести консервативно, применяя физиотерапевтические методы лечения и НПВС. Эффективно местное введение кортикостероидов короткого действия, например бетаметазона, однако эти препараты нельзя использовать часто, потому что стероиды при длительном использовании усиливают процессы кальцификации. Иногда рассасывание кальцификатов ускоряет разрушение их иглой за счет стимуляции фагоцитоза кристаллов ОФК. Очень большие кальцификаты или наличие выраженных клинических признаков являются показаниями к их хирургическому или артроскопическому удалению.

8. Что такое острый кальцифицирующий периартрит?

В ответ на выход кристаллов ОФК из кальцификата развивается бурная местная воспалительная реакция, такая же как и при других микрокристаллических артритах. Если это произошло вблизи сустава, появляются симптомы острого артрита — боль, отечность, местное повышение температуры и ограничение подвижности. На рентгенограммах обнаруживается очаг отложения ОФК, что и позволяет установить причину заболевания.

У молодых женщин острый кальцифицирующий периартрит часто возникает в области первого плюснефалангового сустава, вызывая клинические проявления, не отличающиеся от классического приступа подагры. Однако детородный возраст пациентки, отсутствие кристаллов урата натрия в синовиальной жидкости и наличие характерных кальцификатов вокруг сустава на рентгенограммах позволяют исключить диагноз подагры. Данная форма острого периартрита называется **гидроксиапатитной псевдоподагрой**. Приступы кальцифицирующего периартрита могут развиваться на фоне кальцифицирующего тендинита плеча или других суставов как спонтанно, так и после травмы. Приступ продолжается несколько недель, купируется самостоятельно или после лечения. Интересно, что в период атаки отложения кальция могут полностью рассасываться, при этом на рентгенограммах очаги кальциноза исчезают.



На рентгенограмме определяется аморфный гомогенный очаг отложений ОФК в области первого запястно-пястного сустава

9. Существуют ли какие-либо эффективные методы лечения острого кальцифицирующего периартрита?

При атаках кальцифицирующего периартрита лечение такое же, как и при других микрокристаллических артритах. Препаратами выбора являются НПВС в полных дозах. Для терапии острых микрокристаллических артритов применяется индометацин по 50 мг внутрь 4 раза в день в течение 1–2 дней, далее дозу постепенно снижают по классической схеме. Другие НПВС, возможно, столь же эффективны. Однако возраст больного, сопутствующие заболевания почек (которые у пациентов в пожилом возрасте могут протекать бессимптомно), язвенная болезнь в анамнезе — все это ставит под сомнение возможность использования НПВС. Есть сообщения об эффективности колхицина, как при пероральном, так и при внутривенном введении. Нередко купирование приступа происходит только после удаления синовиальной жидкости с последующим введением кортикостероидов. Препаратами выбора, по моему мнению, являются триамцинолона гексацетонид для внутрисуставного введения и бетаметазон для инъекций в мягкие ткани.

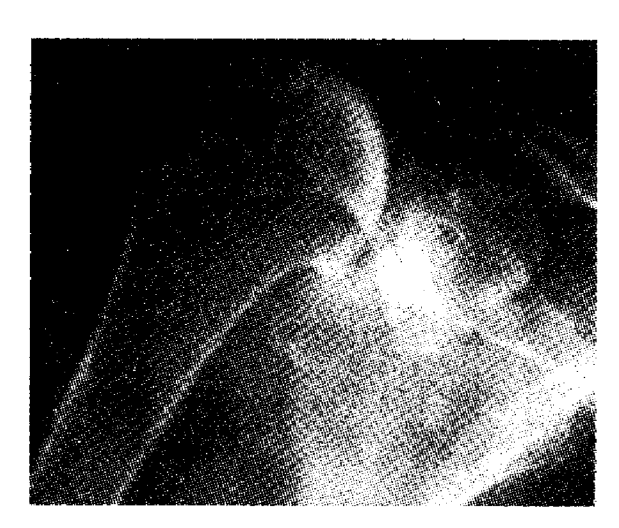
10. Перечислите клинические проявления плечевого синдрома Милуоки (артропатии, обусловленной отложением ОФК).

Плечевой синдром Милуоки характеризуется развитием тяжелого дегенеративного артрита плечевого сустава с потерей функции "манжеты поворота плеча", обуслов-

ленного отложением кристаллов ОФК. Часто выявляется большой внутрисуставной выпот. Данный синдром развивается, как правило, у женщин старше 70 лет. Нередко наблюдается двустороннее поражение плечевых суставов, при этом сильнее страдает сустав доминирующей руки.

Выраженность клинических проявлений может быть разной — от минимального дискомфорта при движениях в плечевом суставе до резчайших болей в покое. При осмотре выявляется уменьшение активных и пассивных движений в поврежденном суставе, выслушивается крепитация. В синовиальной жидкости часто обнаруживаются прожилки крови, небольшой лейкоцитоз без признаков воспалительной реакции. На рентгенограммах определяется тяжелый остеоартрит плечевого сустава со смещением головки плечевой кости кверху вследствие нарушения целостности "манжеты поворота плеча". Также выявляются кальцификаты в мягких тканях.

Артропатия, обусловленная отложением ОФК, присуща и другим суставам, особенно коленным и тазобедренным. Уменьшение суставной полости в латеральной зоне коленного сустава, как и при артропатии, обусловленной отложением ДПФК, позволяет провести дифференциальную диагностику с первичным остеоартритом.



Плечевой синдром Милуоки. Обратите внимание на смещение головки плечевой кости кверху, что свидетельствует о разрыве "манжеты поворота плеча"

11. Как лечить плечевой синдром Милуоки?

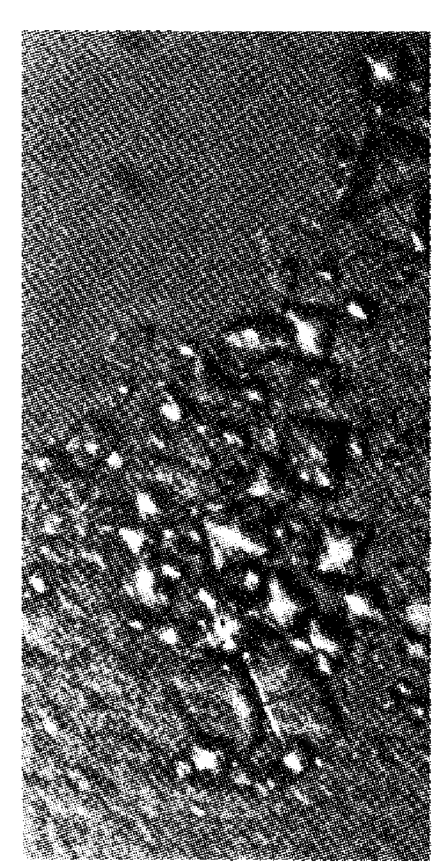
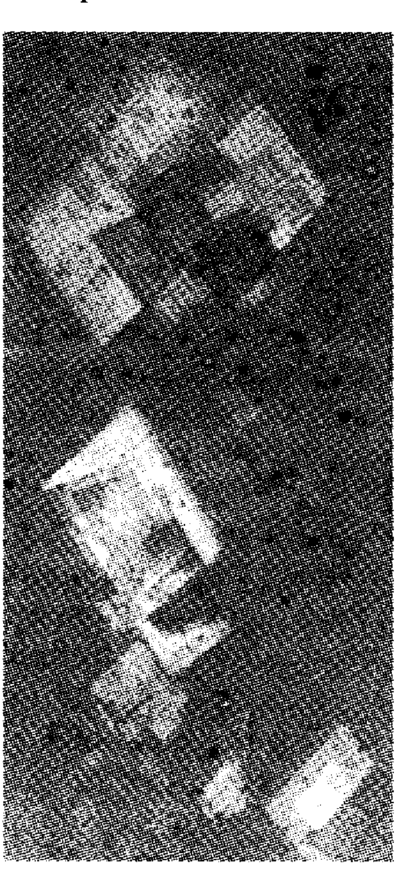
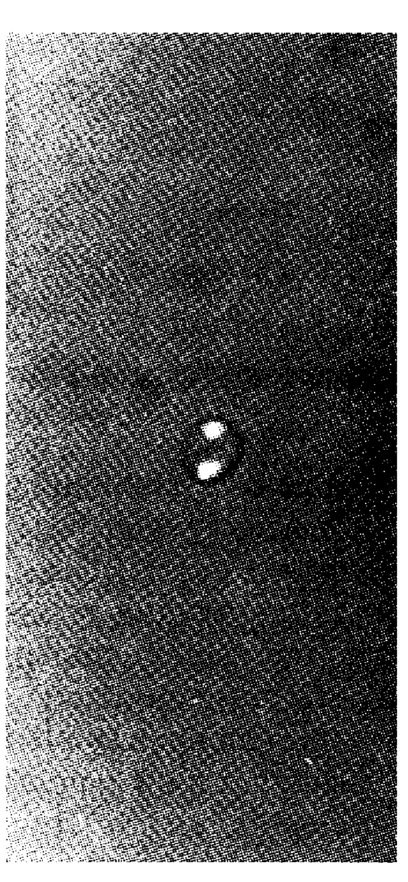
Лечение не всегда эффективно. Некоторые больные хорошо себя чувствуют, принимая ежедневно НПВС в малых дозах. Нередко состояние улучшается после применения согревающих процедур на область пораженного сустава. При значительном количестве выпота проводят периодические пункции, также уменьшающие выраженность симптоматики. На период обострения проявлений необходимо снизить нагрузку на поврежденный сустав. В то же самое время очень важны занятия лечебной физкультурой с целью сохранения объема движений в суставе и укрепления окружающих мышц. При тяжелых дегенеративных изменениях рассматривается вопрос о необходимости хирургического вмешательства.

12. Какие еще кристаллы можно обнаружить в синовиальной жидкости? Какие клинические проявления с ними связаны?

- **Кристаллы кальция оксалата** имеют характерную бипирамидальную форму. Они обнаруживаются во внутрисуставном выпоте у больных, страдающих первичным оксалозом или находящихся в терминальной стадии почечной недостаточности. Аскорбиновая кислота в организме превращается в оксалаты,

поэтому больные, находящиеся на гемодиализе и принимающие пищевые добавки, содержащие аскорбаты, предрасположены к образованию оксалатов.

- **Кристаллы холестерина** присутствуют в синовиальной жидкости при *хронически* существующем выпоте в сустав; это типичная находка у больных ревматоидным артритом. Кристаллы квадратной формы, плоские, с одним ребром (изогнуты подобно полураскрытой книге). Они характеризуются хорошим двойным лучепреломлением, как положительным, так и отрицательным. Эти кристаллы сами не вызывают воспалительной реакции, но являются признаком хронического воспалительного процесса в суставе и образуются из холестерина, входящего в состав мембран разрушенных нейтрофилов.
- **Кристаллы стероидов** в синовиальной жидкости можно принять за кристаллы ДПФК, так как они часто малых размеров, неправильной или прямоугольной формы, обладают слабым двойным лучепреломлением. Нередко они располагаются внутриклеточно. Необходимо тщательно исследовать синовиальную жидкость в поляризованном свете, поскольку стероидные кристаллы могут быть как положительно, так и отрицательно двоякопреломляющими (часто оба эффекта наблюдаются в одном поле зрения), а кристаллы ДПФК всегда характеризуются слабоположительным двойным лучепреломлением. Наличие кристаллов стероидов в синовиальной жидкости свидетельствует о ранее выполненных инъекциях стероидов в полость сустава, возможно несколько

Кристаллы в синовиальной жидкости. *Слева.* Кристаллы оксалата кальция имеют характерную бипирамидальную форму при исследовании с помощью светового микроскопа. (Любезно предоставлен Upjohn Company.) *В центре.* Плоские кристаллы холестерола обладают хорошим двойным лучепреломлением при исследовании в поляризованном свете. Эти кристаллы были выделены из синовиальной жидкости коленного сустава больного, страдающего ревматоидным артритом. (Любезно предоставлен Linda Sakai, M.D.) *Справа.* Частица талька с перчаток является частым артефактом, попадающим в синовиальную жидкость при подготовке материала к исследованию. (Любезно предоставлен Upjohn Company.)

недель назад. Поэтому перед исследованием необходимо выяснить у пациента, делались ли ему внутрисуставные инъекции, поскольку сами больные иногда забывают об этом сообщить.

- **Частицы талька** с перчаток врача, попадающие в синовиальную жидкость при подготовке материала к исследованию — часто обнаруживаемый артефакт. В поляризованном свете они похожи на маленькие резиновые шарики.
- **Капельки липидов** в поляризованном свете образуют "Мальтийский крест". Липиды в синовиальную жидкость попадают при переломе кости в субхондральной зоне, а также являются случайной находкой при различных заболеваниях, например панкреатите. Капельки липидов похожи на частицы талька, только последние больше различаются в размерах.

В пробе синовиальной жидкости иногда обнаруживаются и другие типы частиц или посторонние примеси, например кусочки стекла, отколовшиеся от покровных стекол, или частички хряща. Поэтому все образцы синовиальной жидкости нужно исследовать внимательно.

Избранная литература

Dieppe P. Apatites and miscellaneous crystals. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, The Arthritis Foundation, 1993.

Fam A. G., Stein J. Hydroxyapatite pseudopodagra in young women. J. Rheumatol., 19: 662–664, 1992.

Fam A. G. Calcium pyrophosphate crystal deposition and other crystal deposition disease. Curr. Opin. Rheumatol., 4(4): 574–582, 1992.

Halverson P. B., Carrera G. F., McCarty D. J. Milwaukee shoulder syndrome: Fifteen additional cases and a description of contributing factors. Arch. Intern. Med., 150: 677–682, 1990.

Halverson P. B., McCarty D. J. Basic calcium phosphate (apatite, octacalcium phosphate, tricalcium phosphate) crystal deposition diseases. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

Halverson P. B., McCarty D. J. Clinical aspects of basic calcium phosphate crystal deposition. Rheum. Dis. Clin. North Am., 14: 427–439, 1988.

Moskowitz R. W. Diseases associated with deposition of calcium pyrophosphate or hydroxyapatite. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Pritzker K. P. H. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition and other crystal deposition diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 442–447, 1994.

Reginato A. J. Calcium pyrophosphate dihydrate gout and other crystal deposition diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 3: 676–683, 1991.

Ryan L. M. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition and other crystal deposition diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 5(4): 517–521, 1993.

Schumacher H. R., Reginato A. J. Atlas of Synovial Fluid Analysis and Crystal Identification. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991.

ГЛАВА 52. АРТРОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Edmund H. Hornstein, D.O.

1. Какие клинические проявления позволяют предположить наличие у больного скрытой патологии эндокринной системы?

- Компрессионная нейропатия, особенно запястный туннельный синдром.
- Артропатия, обусловленная отложением кристаллов ДПФК.
- Диффузная миалгия, с мышечной слабостью или без нее.
- Феномен Рейно.

2. При каких эндокринных заболеваниях наблюдается развитие ревматических симптомов?

- Сахарный диабет.
- Гипотиреоз.
- Гипертиреоз.
- Гипопаратиреоз.
- Гиперпаратиреоз.
- Акромегалия.
- Синдром Кушинга.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

3. Какие ревматические синдромы наиболее часто развиваются при сахарном диабете?

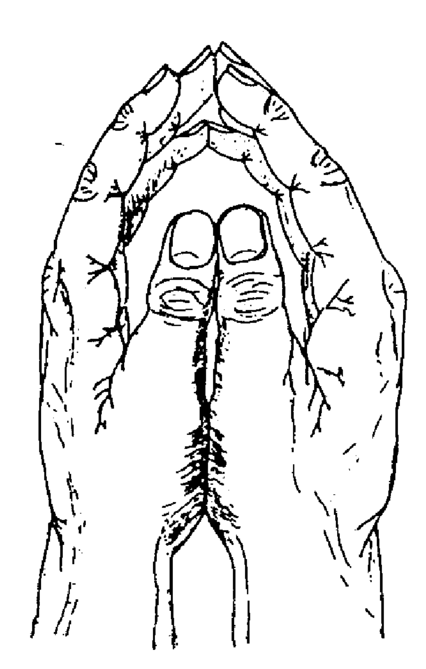
- Осложнения, присущие сахарному диабету:
  - синдром диабетической кисти с ограничением подвижности суставов (диабетическая артропатия кисти);
  - невропатическая артропатия (сустав Шарко) и диабетический остеолиз;
  - диабетическая амиотрофия.
- Заболевания, риск развития которых на фоне течения сахарного диабета возрастает:
  - периартрит плеча (“замороженное плечо”);
  - рефлекторная симпатическая дистрофия (синдром “плечо–кисть”);
  - тендосиновит сгибателей;
  - контрактуры Дюпюитрена;
  - запястный туннельный синдром;
  - диффузный идиопатический гиперостоз скелета (ДИГС);
  - септический артрит/остеомиелит.

4. Опишите клинические проявления синдрома диабетической кисти с ограничением подвижности суставов (ОПС).

Этот синдром, также известный как диабетическая хейрартропатия, характеризуется постепенным развитием сгибательных контрактур с поражением мелких суставов

кистей рук. Патологический процесс начинается с дистальных и проксимальных межфаланговых суставов, постепенно распространяясь в проксимальном направлении. Данное состояние наблюдается как при инсулинзависимом, так и при инсулиннезависимом диабете; риск его развития зависит от длительности заболевания, концентрации глюкозы в сыворотке крови и степени поражения мелких сосудов почек и сетчатки. Диабетическая хейрартропатия возникает у 30–50 % больных с длительно текущим диабетом.

При осмотре врач выявляет симптом "молящегося", показывающий невозможность для пациента полностью выпрямить пальцы рук (см. рисунок). Контрактуры пальцев обусловлены избыточным образованием молекул коллагена и связей между ними, а также повышенной гидратацией дермы, что, в свою очередь, приводит к индурации и утолщению кожи вокруг суставов. Данные нарушения можно принять за проявления склеродермии. Результаты серологических исследований и рентгенографии кистей без особенностей. Проводится физиотерапевтическое лечение и коррекция диабета. Как правило, процесс медленно прогрессирует, однако выраженное ограничение подвижности суставов наблюдается редко.



Симптом "молящегося", обусловленный ограничением подвижности суставов у больного, страдающего сахарным диабетом

5. Какая существует связь между артропатией Шарко и сахарным диабетом?
Артропатия Шарко наблюдается менее чем у 1 % больных диабетом. Данный синдром развивается с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Большинство больных (> 66 %) старше 40 лет, с длительным течением (> 10 лет) декомпенсированного диабета, осложненного диабетической периферической нейропатией. Появляется безболезненная отечность и деформация, как правило, суставов стопы (чаще всего предплюсне-плюсневых суставов) и голеностопного сустава, в процесс также могут вовлекаться коленный, тазобедренный суставы и суставы позвоночника. С прогрессированием поражения у больного деформируется стопа по типу "кресла-качалки" вследствие деструкции средней части предплюсны. Обнаруживается изъязвление кожи над костными выступами с присоединением инфекции, причем это происходит незаметно для больного, поскольку из-за имеющейся нейропатии чувствительность нарушается.

На рентгенограммах часто определяются выраженные изменения, которые можно описать с помощью **5 слов**, начинающихся на **D**: destruction — деструкция (разру-

шение) костной ткани; density — повышенная плотность (склероз); debris — секвестрация; disorganization — патологическая перестройка структуры кости; и dislocation — смещение (см. рисунок). Повышение плотности (склероз) костной ткани и острые края костных секвестров помогают отличить артропатию Шарко от инфекционного поражения. Лечение заключается в уменьшении весовой нагрузки на поврежденный сустав, применении мягких повязок, ношении удобной обуви, а также активной санации и профилактике развития трофических язв. Однако артропатия Шарко, как правило, прогрессирует. Хирургические методы лечения (артродез, артропластика) неэффективны, и только в крайне тяжелых случаях прибегают к ампутации стопы. На сегодняшний день самой частой причиной развития артропатии Шарко является сахарный диабет, оттеснивший нейросифилис на вторую позицию.



Артропатия Шарко в области стопы и голеностопного сустава

6. Что такое диабетический остеолиз?

Диабетический остеолиз — это специфическое осложнение диабета. Остеолиз характеризуется развитием остеопороза и различной степенью резорбции дистальных отделов плюсневых костей и проксимальных фаланг. Тяжесть болевого синдрома различна. На рентгенограммах определяется характерный симптом "облизанного леденца". Патогенез данного патологического процесса неясен, он может развиваться в любой стадии течения диабета. При обследовании прежде всего необходимо исключить инфекционное поражение. Лечение консервативное: ограничение весовых нагрузок на поврежденный сустав. Течение процесса может остановиться на любом этапе, имели место случаи полного выздоровления.

7. Перечислите клинические проявления диабетической амиотрофии.

Диабетическая амиотрофия характеризуется развитием выраженного болевого синдрома и парестезий в мышцах тазового пояса. В 50 % случаев поражение двустороннее. Может развиваться потеря аппетита, похудание и шаткая походка из-за атрофии и слабости мышц. Диабетическая амиотрофия характерна для пациентов в возрасте 50–60 лет с компенсированным течением инсулиннезависимого сахарного диабета средней степени тяжести. Она появляется через несколько лет от начала заболевания, хотя данный синдром может быть и первым признаком диабета. Обычно у пациента при этом нет диабетической ретинопатии или нефропатии, однако могут быть проявления дистальной симметричной сенсорной нейропатии.

Результаты лабораторных исследований, как правило, без особенностей, кроме повышения концентрации белка в цереброспинальной жидкости. Результаты электромиографии и исследования скорости проведения импульса по нервным волокнам свидетельствуют об изменениях, характерных для нейропатии, а биопсия

мышц выявляет атрофию мышечных волокон при отсутствии воспалительного инфильтрата. Этиология данного синдрома неясна, возможно, амиотрофия — следствие острого мононеврита бедренного нерва. Лечение включает купирование болевого синдрома и применение различных физиотерапевтических методов. Более 50 % больных выздоравливают через 3–18 мес, в некоторых случаях наблюдаются прогрессирование процесса или рецидивы.

8. Расскажите о диабетическом периартрите плеча.

Диабетический периартрит плеча также называют "**замороженным**" **плечом** или **адгезивным капсулитом**. Он развивается у 10–33 % больных диабетом и встречается у них в 5 раз чаще по сравнению с людьми, не страдающими этим заболеванием. Наиболее распространен периартрит среди женщин с длительно текущим инсулиннезависимым сахарным диабетом. Появляется диффузная болезненность и резкое ограничение подвижности в плечевом суставе. Более чем у 50 % больных поражение двустороннее, при этом дисфункция плеча недоминирующей руки выражена сильнее. Результаты лабораторных исследований и рентгенографии без особенностей. Лечение заключается в применении НПВС, редко — во внутрисуставном введении стероидов, также используются физиотерапия и лечебная гимнастика с целью увеличения объема движений в суставе. По непонятным причинам этот синдром иногда спонтанно купируется через несколько недель или месяцев.

9. Синдром "плечо–кисть" может развиваться как осложнение синдрома "замороженного" плеча. Что это за синдром?

В случае, если синдром "замороженного" плеча сопровождается развитием вазомоторных нарушений (вследствие рефлекторной симпатической дистрофии), он называется синдромом "плечо–кисть".

10. Как часто у больных сахарным диабетом возникают тендосиновиты сгибателей или контрактуры Дюпюитрена?

Тендосиновит сгибателей наблюдается у 5–33 % больных сахарным диабетом (у женщин с длительным течением диабета чаще, чем у мужчин). Пациенты жалуются на боли и скованность в ладонной поверхности кисти. Симптомы более выражены в утренние часы. Может развиваться синдром "защелкивающегося" пальца из-за образования воспалительного узелка в области проксимальной кольцевидной связки у основания пальца. Наиболее часто поражается большой палец доминирующей руки (75 %), однако процесс может охватить несколько пальцев на обеих кистях. Результаты лабораторных исследований и рентгенографии без особенностей. Лечение заключается в применении НПВС, местных инъекций стероидных гормонов. При необходимости прибегают к хирургическому вмешательству.

Контрактура Дюпюитрена формируется у 33–60 % больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Развивается узелковое утолщение ладонного апоневроза с образованием сгибательных контрактур, как правило, IV и V пальцев. Обычно контрактура Дюпюитрена возникает у людей с длительно существующим диабетом, хотя связь со степенью компенсации диабета не выявлена. Предполагается, что в патогенезе данного синдрома играет роль избыточная продукция коллагена способными к сокращению миофибробластами, что связано с ишемией, обусловленной поражением сосудов микроциркуляторного русла. Лечение заключается в применении НПВС, физиотерапевтических методов, витамина Е, местных инъекций стероидных гормонов. К хирургическим методам прибегают редко.

11. Какова связь между сахарным диабетом и запястным туннельным синдромом?

Запястный туннельный синдром (ЗТС) развивается у 15 % людей, страдающих диабетом. При данной патологии теряется чувствительность в области иннервации срединным нервом. Кроме того, могут появляться ночные парестезии, боли в кистях или боль, иррадиирующая в предплечье или плечо (феномен Валлекса). Могут наблюдаться положительные симптомы Тинеля (Tinel) и Фалена (Phalen). Атрофия тенара — поздний симптом заболевания, свидетельствующий о денервации мышц. Причиной нейропатии может быть как сдавление нерва, так и поражение *vasa nervorum*, приводящие к ишемии нервного волокна. Лечение включает создание покоя поврежденной кисти с помощью шин и лонгет, применение НПВС, диуретиков, инъекций стероидов в запястный канал; проводится хирургическая декомпрессия нерва.

12. Что такое ДИГС? Как часто он развивается на фоне сахарного диабета?

ДИГС — это диффузный идиопатический гиперостоз скелета, также известный под названием болезни Форестье (Forestier). Он наблюдается более чем у 20 % больных, страдающих инсулиннезависимым сахарным диабетом. Как правило, это люди старше 50 лет с избыточной массой тела. Появляются скованность в области шеи и спины, ограничение подвижности позвоночника. Болевой синдром не выражен. Диагностически ценны данные рентгенографического исследования. На рентгенограммах определяется оссификация передней продольной связки на протяжении четырех и более позвонков, что приводит к резкому уменьшению подвижности позвоночника в этой зоне. Межпозвонковые пространства, суставные отростки и крестцово-подвздошные сочленения не изменены, что позволяет провести дифференциальную диагностику с остеоартритом и анкилозирующим спондилитом. Назначается терапия НПВС, применяются физиотерапевтические методы лечения и лечебная гимнастика (глава 55).

13. Какие ревматические симптомы и синдромы, осложняющие течение диабета, имеют общие черты со склеродермией?

- Синдром ограниченной подвижности суставов, при котором изменения пальцев рук напоминают проявления склеродактилии, наблюдаемой при CREST-синдроме.
- Диабетическая склеродермия, также известная как склередема взрослых или склередема Бушке (Buschke). Она характеризуется развитием очагов плотного отека с преимущественной локализацией в области шеи и верхней части спины.

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14. Опишите проявления артропатии, развивающейся на фоне тяжелого течения гипотиреоза.

При **микседематозной артропатии** наблюдается преимущественное поражение крупных суставов, особенно коленных. Развивается отечность сустава, скованность. Часто выявляются утолщение синовиальной оболочки, нестабильность связочного аппарата и выпот в полость суставов с характерным “медленным током жидкости” (симптом “выпячивания”). При исследовании синовиальной жидкости признаков воспаления не обнаруживают. Характерно выраженное повышение вязкости — симптом нити достигает 30–60 см при норме 2,5–5 см. На рентгенограммах патологических изменений нет.

15. Какие еще ревматические синдромы наблюдаются при гипотиреозе?

Запомните мнемоник **TRAP** (капкан):

T — Tunnel syndrome — запястный туннельный синдром;
R — Raynaud's phenomenon — феномен Рейно;
A — Aching — боли в мышцах, без каких-либо признаков, позволяющих отличить их от болей при фибромиалгии;
P — Proximal — слабость и скованность проксимальных групп мышц, с повышением концентрации креатининкиназы в сыворотке крови.

Также описано развитие хондрокальциноза, но он, по-видимому, встречается у этих больных не чаще, чем в контрольной группе людей такого же возраста.

16. Какова связь между тиреоидитом Хашимото и другими заболеваниями соединительной ткани?

Повышенная частота возникновения тиреоидита Хашимото наблюдается при нескольких заболеваниях соединительной ткани. Описано сочетание его с СКВ, синдромом Шегрена и ревматоидным артритом, а также смешанным заболеванием соединительной ткани, склеродермией и полимиозитом. У больных тиреоидитом Хашимото часто встречаются гены гистосовместимости HLA-B8 и DR3, этим объясняется вероятность его сочетания с заболеваниями, имеющими такую же связь с HLA. При ведении любого пациента, страдающего заболеванием соединительной ткани, следует помнить о возможности возникновения симптомов, обусловленных гипотиреозом.

17. Какие ревматические проявления развиваются у больных с гиперфункцией щитовидной железы?

- Тиреоидная акропатия.
- Безболевая слабость проксимальных мышц (у 70 % больных с гиперфункцией щитовидной железы).
- Остеопороз.
- Адгезивный капсулит плеча (спорно).

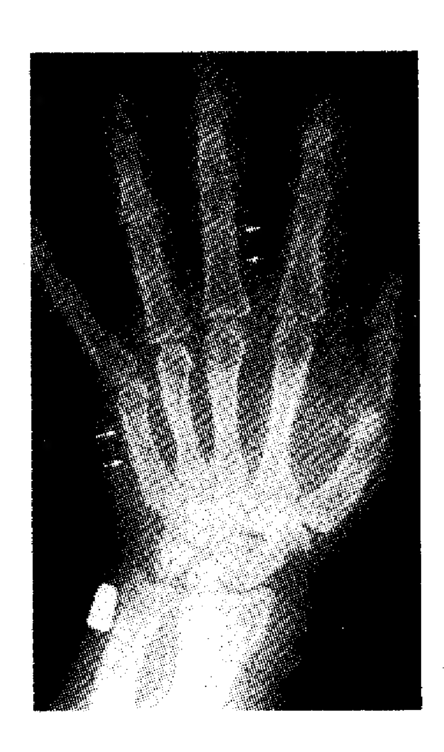
18. Как провести дифференциальную диагностику между тиреотоксической миопатией, миопатией при гипотиреозе и идиопатической воспалительной миопатией (полимиозитом)?

	УРОВЕНЬ ТТГ	УРОВЕНЬ Т4	УРОВЕНЬ КК	СЛАБОСТЬ ПРОКСИМАЛЬНЫХ МЫШЦ	БИОПСИЯ МЫШЦ
Воспалительная миопатия	Норма	Норма	Повышен	От умеренной до тяжелой	Воспаление
Гипотиреоз	Повышен	Снижен	Повышен	Обычно умеренная	Без патологии
Гипертиреоз	Снижен	Повышен	Норма	Обычно умеренная	Без патологии

ТТГ — тиреотропный гормон; Т4 — тироксин; КК — креатинкиназа.

19. Опишите проявления тиреоидной акропатии.

Тиреоидная акропатия — редкое осложнение болезни Грейвса. Развивается отек мягких тканей кистей рук (пальцы приобретают форму "барабанных палочек") и периостит с преимущественным поражением пястных костей и костей фаланг. На рентгенограммах определяются характерные изменения (см. рисунок). Симптомы, как правило, появляются после нормализации концентрации тиреоидных гормонов. Эффективного лечения нет.



Тиреоидная акропатия. Обратите внимание на периостальную реакцию вдоль диафизов пястных костей и костей фаланг (*стрелки*)

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

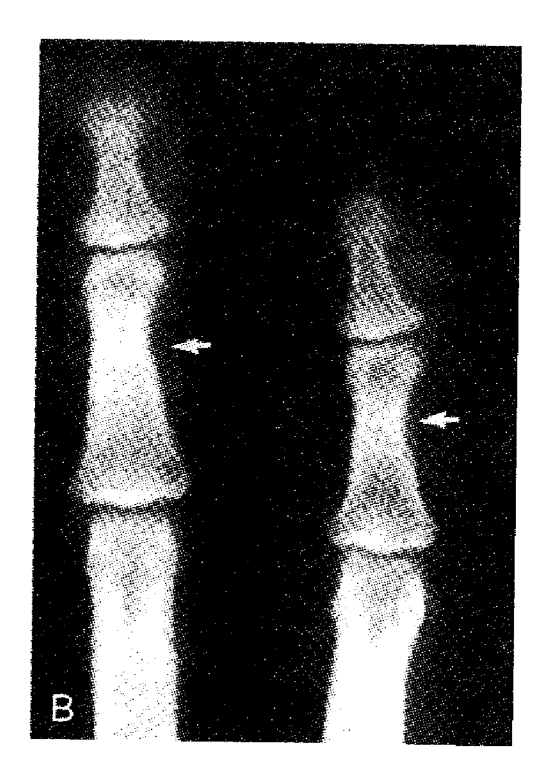
20. Перечислите ревматические синдромы, развивающиеся при первичном гиперпаратиреозе.

- Безболевая слабость проксимальной мускулатуры без повышения содержания мышечных ферментов в сыворотке крови. При этом на электромиограмме выявляются миопатические или нейропатические изменения.
- Хондрокальциноз, сопровождающийся приступами псевдоподагры и обусловленный отложением кристаллов ДПФК.
- Остеогенный синовит, развивающийся в результате коллапса истонченной костной ткани в субхондральной зоне (что, в свою очередь, приводит к появлению остеоартрита).
- Остеопороз.
- Эктопические кальцификаты в мягких тканях.

21. Перечислите признаки поражения костей скелета при первичном гиперпаратиреозе.

Классическим проявлением длительно существующего гиперпаратиреоза является **фиброзно-кистозная остеодистрофия**, выявляемая при рентгенографическом исследовании. Наиболее выраженные изменения наблюдаются в кистях рук. Определяются субпериостальная резорбция с исчезновением кортикального слоя, уменьшение кости в диаметре и резорбция кончиков дистальных фаланг (см. рисунок). Часто выявляется **диффузная остеопения**, нередко — эрозии в суставных концах костей кисти и дистальных отделах ключиц. Могут формироваться очаги остеолиза из-за скопления гигантских остеокластов и разрастания фиброзной ткани. В очагах содержатся продукты распада элементов крови, их называют "**бурыми**" **опухолями**. Нередко возникают компрессионные переломы позвоночника.





А. Рентгенограмма кисти больного, страдающего гиперпаратиреозом. **В.** Увеличенное изображение костей фаланг; определяется субпериостальная резорбция (*стрелки*)

На сегодняшний день классическая картина фиброзно-кистозной остеодистрофии встречается все реже, так как диагноз первичного гиперпаратиреоза, как правило, устанавливается на стадии бессимптомной гиперкальциемии при стандартном биохимическом исследовании сыворотки крови пациента.

22. Какова связь между хондрокальцинозом и первичным гиперпаратиреозом?
Более чем у 15 % больных, страдающих хондрокальцинозом, выявляется первичный гиперпаратиреоз. И наоборот, более чем у 50 % больных с длительно текущим первичным гиперпаратиреозом определяются рентгенографические признаки хондрокальциноза.

23. Что за симптом "костяшка–костяшка–ямка–костяшка"?
У больных, страдающих псевдо- и псевдо-псевдо-гипопаратиреозом, встречается такая особенность строения скелета, как укорочение IV пястной кости. Когда они сжимают кисть в кулак, на месте, где в норме должна быть головка IV пястной кости, образуется ямка, свидетельствующая о ее укорочении. Такие больные обычно низкого роста. У них может наблюдаться кальциноз мягких тканей вокруг суставов, несущих весовую нагрузку.

АКРОМЕГАЛИЯ

24. Как часто при акромегалии развиваются артропатии?
Артропатии наблюдаются более чем у 74 % больных, страдающих акромегалией. Чаще всего происходят дегенеративные изменения в суставах, и во время врачебного осмотра обнаруживается крепитация при движениях в суставе. Поражаются преимущественно коленные, плечевые, тазобедренные суставы; пояснично-крестцовый и шейный отделы позвоночника; однако наиболее характерные изменения определяются на рентгенограмме кистей рук.

25. Перечислите характерные изменения на рентгенограмме кистей рук больного акромегалией.

- Утолщение мягких тканей.
- Булавовидное утолщение концевых фаланг.
- Увеличение суставных промежутков.
- Периостальные наложения на трубчатых костях.
- Деформация эпифизов (при этом фаланги приобретают квадратную форму).
- Хондрокальциноз (редко).



Кисть больного акромегалией

26. Какие еще ревматические синдромы могут развиваться на фоне акромегалии?

- Запястный туннельный синдром (более чем у 50 % больных).
- Слабость проксимальных мышечных групп, которая не сопровождается изменениями на ЭМГ и повышением активности мышечных ферментов в сыворотке.
- Феномен Рейно (более чем у 33 % больных).
- Хондрокальциноз (редко).

СИНДРОМ КУШИНГА

27. Перечислите ревматические синдромы, обусловленные избытком глюкокортикоидов.

- Слабость проксимальных мышечных групп.
- Остеонекроз.
- Остеопороз.
- Синдром отмены стероидов.

28. Опишите клинические проявления миопатии, развивающейся на фоне повышенного содержания глюкокортикоидов.

У больных с синдромом Кушинга или принимающих более 10 мг преднизолона в сутки может развиться слабость проксимальных мышц, которая не сопровождается повышением активности мышечных ферментов. Результаты ЭМГ, как правило, в пределах нормы или неспецифичны. При исследовании биопсийного материала мышц

может выявляться атрофия мышечных волокон типа 2b, которая неспецифична и наблюдается также при атрофии мышц от бездействия. Таким пациентам требуются занятия лечебной физкультурой, поскольку упражнения для укрепление мышц помогают предотвратить развитие миопатии или улучшить самочувствие.

29. Какую максимальную дозу преднизолона пациент может принимать ежедневно без риска развития выраженного остеопороза?

Данные противоречивы. Известно, что ежедневный прием 10 мг преднизолона (и больше) приводит к развитию остеопороза. Применение преднизолона в дозе 5 мг и меньше, как правило, не сопровождается развитием выраженного остеопороза.

30. Что такое синдром отмены стероидов?

Этот синдром, известный еще как синдром Слокама (Slocumb's), характеризуется развитием миалгий, артралгий и летаргического состояния вследствие слишком быстрой отмены кортикостероидов. Иногда у больных возникает невоспалительный выпот в суставах, особенно коленных, и повышение температуры тела до субфебрильных величин. Данный синдром можно принять за реактивацию основного заболевания, по поводу которого пациент принимал гормоны. Увеличение дозы кортикостероидов с последующим медленным и постепенным ее снижением, назначение НПВС эффективно купируют все его проявления.

Избранная литература

Bland J. H., Frymoyer J. W., Newberg A. H. et al. Rheumatic syndromes in endocrine disease. Semin. Arthritis Rheum., 9(1): 23–65, 1979.

Brick J. E., Brick J. F., Einicki D. M. Musculoskeletal disorders: When are they caused by hormone imbalance? Postgrad. Med., 90(6): 129–132, 1991.

De Ceulaer K. Bone and joint abnormalities in thyroid disorders. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Slide Atlas of Rheumatology. St. Louis, Mosby, 1994, 7(2): 19.1–19.2.

Dixon R. B., Christy N. P. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. Am. J. Med., 68: 224–230, 1980.

Dorwart B. B. Arthropathies associated with endocrine diseases. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 242–243.

Forgacs S. S. Acromegaly. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Slide Atlas of Rheumatology. St. Louis, Mosby, 1994, 7(2): 17.1–17.6.

Forgacs S. S. Diabetes mellitus. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Slide Atlas of Rheumatology. St. Louis, Mosby, 1994, 7(2): 20.1–20.6.

Gray R. G., Gottlieb N. L. Rheumatic disorders associated with diabetes mellitus: Literature review. Semin. Arthritis Rheum., 6(1): 19–34, 1976.

Hordon L. D., Wright V. Endocrine disease. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 85–89, 1993.

Lieberman S. A., Bjorkengren A. G., Hoffman A. R. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 21: 615–631, 1992.

MeGuire J. L. The endocrine system and connective tissue disorders. Bull. Rheum. Dis., 39(4): 1–8, 1990.

MeGuire J. L., and Lambert R. E. Arthropathies associated with endocrine disorders. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1527–1540.

Pirisien M., Silverberg S. J., Shanc E. et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 19: 19–34, 1990.

Shagan B. P., Friedman S. A. Raynaud's phenomenon in hypothyroidism. Angiology, 27: 19–25, 1976.

Shagan B. P., Friedman S. A. Raynaud's phenomenon and thyroid deficiency. Arch. Intern. Med., 140: 832–833, 1980.

Turken S. A., Cafferty M., Silverberg S. J. et al. Neuromuscular involvement in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. Am. J. Med., 87: 553–557, 1989.

ГЛАВА 53. АРТРОПАТИИ, СВЯЗАННЫЕ С БОЛЕЗНЯМИ КРОВИ

Matthew T. Carpenter, M.D.

1. Что такое гемартроз?

Гемартроз — это кровоизлияние в полость сустава. Данное состояние легко диагностируется, если больной страдает гемофилией, в других же случаях распознавание гемартроза затруднительно. Прожилки крови, в отличие от равномерно окрашенной кровью синовиальной жидкости при гемартрозе, могут появляться при проведении обычной пункции сустава (артроцентеза) вследствие травмы кожи или других периартикулярных тканей. Появление крови в синовиальной жидкости в конце артроцентеза также обусловлено травмой, особенно если в первых пробах жидкости ее не было. Если же сразу после проникновения иглы в полость сустава оттекает жидкость, окрашенная кровью, следует подумать о гемартрозе. В этом случае лучше всего вынуть иглу и сделать пункцию сустава с другой стороны. Если причиной появления крови стал предыдущий артроцентез, то синовиальная жидкость, полученная при последующей пункции, будет прозрачной или слегка окрашенной кровью. При повторном появлении равномерно окрашенной синовиальной жидкости диагноз гемартроза становится все более вероятным. Если же остаются какие-либо сомнения в правильности диагноза, необходимо определить гематокрит в периферической крови и синовиальной жидкости. При совпадении цифр гематокрита более вероятна травма при артроцентезе, тогда как синовиальная жидкость при гемартрозе характеризуется меньшим значением гематокритного числа по сравнению с периферической кровью.

2. Перечислите причины возникновения гемартроза.

Причины развития гемартроза

Травма
- Повреждение с образованием перелома или без него
- Состояние после хирургического вмешательства
- Состояние после артроцентеза

Нарушение свертываемости крови
- Гемофилия
- Болезнь Виллебранда
- Тромбоцитопения

Прием антикоагулянтов (в чрезмерном количестве)
Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда
Заболевания соединительной ткани
Синдром Элерса–Данлоса
Эластома (*pseudoxanthoma elasticum*)
Опухоли
Пигментный виллезонодулярный синовит
Метастазы опухоли в сустав
Вторичные опухоли синовиальной оболочки
Гемангиомы
Разное
Цинга
Серповидно-клеточная анемия и другие гемоглобинопатии
Миелопролиферативные заболевания, сопровождающиеся тромбоцитозом
Синдром Мюнхгаузена
Острый септический артрит
Болезнь Лайма
Артериовенозная фистула
Разрыв аневризмы
Артропатия Шарко
Болезнь Гоше
Амилоидная артропатия
Острый микрокристаллический артрит
Состояние после гемодиализа

По: Gatter R. A., Schumacher H. R. A Practical Handbook of Joint Fluid Analysis. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991.

Любое заболевание, сопровождающееся развитием выраженной воспалительной реакции, вызывает переполнение сосудов синовиальной оболочки кровью, тем самым увеличивая риск их разрыва. У таких больных возрастает предрасположенность к возникновению гемартрозов после, казалось бы, незначительных травм.

3. Безопасно ли проводить артроцентез больному с удлиненным вследствие терапии варфарином протромбиновым временем?

Если у больного, принимающего варфарин, развивается острый моноартрит, диагностическая пункция сустава обязательна даже в том случае, когда протромбиновое время увеличено значительно. Некоторые специалисты считают, что в предварительном проведении мероприятий, блокирующих действие антикоагулянтов, нет необходимости, при условии точного соблюдения методики использования тонкой пункционной иглы. Однако во время пункции может произойти кровоизлияние в сустав. В таком случае необходимо выявить источник кровотечения, особенно, если повреждены сосуды крупных суставов, например, коленного или плечевого, где сложно остановить кровотечение с помощью прямого прижатия. В литературе нет специальных рекомендаций по поводу предотвращения действия антикоагулянтных препаратов перед проведением артроцентеза. Было замечено, что малые дозы витамина К (1–2 мг), введенные внутривенно, быстро уменьшают эффект от терапии варфарином, позволяя провести хирургическое вмешательство на тех участках, где не предполагается возможность развития сильного кровотечения. Однако эффективность такого метода при артроцентезе еще не установлена.

4. Как лечить больного гемартрозом, развившимся на фоне терапии варфарином?

Спонтанное развитие гемартроза на фоне терапии варфарином встречается довольно редко, и почти всегда гемартроз возникает при удлинении протромбинового времени

более чем в 2,5 раза по сравнению с нормой. Чаще всего страдает коленный сустав. Как правило, гемартроз возникает в патологически измененном суставе, например вследствие остеоартрита, который может протекать без клинических проявлений. Обеспечивается покой пораженного сустава, к нему прикладывается лед, проводится купирование болевого синдрома ацетаминофеном или наркотическими препаратами. При уменьшении протромбинового времени от очень больших значений до терапевтических симптоматика обычно спонтанно исчезает. Если течение основного заболевания позволяет полностью прекратить терапию антикоагулянтами, то сроки выздоровления сокращаются. Иногда для купирования симптомов необходимо внутрь сустава ввести триамцинолон гексацетонид. Описано развитие хронического деструктивного артрита на фоне приема варфарина.

5. Какие ревматические проявления наблюдаются у больных гемофилией?

- Острый гемартроз.
- Подострая или хроническая артропатия.
- Терминальные стадии артропатии.
- Кровоизлияния в мышцы и мягкие ткани (с развитием синдрома псевдоопухоли или синдрома закрытого пространства).
- Септический артрит.

6. Опишите клинические проявления острого гемартроза у больного гемофилией.
В продромальном периоде возникает скованность или повышается температура в области пораженного сустава. Растяжение капсулы сустава сопровождается сильными болями, развивается припухлость сустава за счет выпота, уменьшается его подвижность. Отек, сдавливая периартикулярные ткани, со временем приводит к прекращению кровотечения, и гемартроз постепенно рассасывается в течение нескольких дней или недель. Почти у всех больных, страдающих тяжелой формой гемофилии (активность фактора — менее 5 % от нормы), периодически возникают гемартрозы, спонтанно или после небольшой травмы. Если уровень фактора составляет более 5 % или нормальный, гемартрозы развиваются реже или являются следствием более значительной травмы сустава. Вначале гемартрозы у больных гемофилией появляются в суставах, несущих весовую нагрузку, в раннем детском возрасте, когда ребенок еще только учится ходить.

7. Как проводится лечение острого гемартроза у больного гемофилией?
Лечение заключается в иммобилизации сустава в положении максимально возможного разгибания с аппликациями мешочков со льдом и другими местными воздействиями. Для купирования болевого синдрома назначаются аналгетики. Некоторые авторы рекомендуют применение глюкокортикостероидов. Состояние больных улучшается после артроцентеза, который проводится на фоне адекватной заместительной терапии факторами свертывания крови.

Базисным лечением острого гемартроза у больных гемофилией является быстрое замещение недостающего фактора до уровня ≥ 30 % от нормы. Нужно знать правило — введение 1 ЕД фактора VIII или IX на килограмм массы тела повышает уровень данного фактора на 2 %, или 2 ЕД/дл. При появлении первых симптомов развития гемартроза пациенту нужно быстро оказать помощь еще в домашних условиях для предупреждения риска развития осложнений. Поэтому для успеха любых терапевтических мероприятий важно обучать больных и активно вовлекать их в лечебный процесс.

8. В каких случаях при возникновении острого моноартрита у больного гемофилией можно предположить присоединение инфекции с развитием септического артрита?

Если болевой синдром при предполагаемом гемартрозе не купируется после проведения заместительной терапии факторами свертывания крови, следует заподозрить присоединение инфекции с развитием септического артрита. При этом пункция пораженного сустава обязательна.

Особенности клинической картины, позволяющие предположить инфицирование сустава с гемартрозом

Болевой синдром не купируется после проведения заместительной терапии факторами свертывания крови
Лихорадка с температурой выше 38 °С
Лейкоцитоз в периферической крови
ВИЧ-инфекция
В анамнезе артроцентез данного сустава
Протезированный сустав
Повреждение сустава, обусловленное сопутствующей патологией (хроническая артропатия)
Внутривенное введение препаратов

По: Ellison R. T., Reller L. B. Differentiating pyogenic arthritis from spontaneous hemarthrosis in patients with hemophilia. West. J. Med., 144: 42–45, 1986.

Все образцы синовиальной жидкости, полученные при повторных пункциях сустава с гемартрозом, необходимо исследовать с окрашиванием по Граму и провести посевы на флору.

9. Каковы отдаленные последствия развития повторных гемартрозов?

У взрослых пациентов острые гемартрозы возникают реже, чем у детей и подростков, однако преобладают проявления хронического поражения суставов. Повторные гемартрозы приводят к отложению гемосидерина в тканях, выстилающих сустав. Развивается пролиферативный синовит с деградацией суставного хряща. На поздних стадиях наблюдается постоянное увеличение сустава в объеме, движения в нем ограничены, но менее болезненны, чем при остром гемартрозе. Наблюдается атрофия мышц, расположенных около сустава. Частым осложнением является образование контрактур. При осмотре обнаруживается утолщение костей, грубая крепитация при движениях и деформация сустава. Хроническая гемофилическая артропатия может приводить к выраженной инвалидизации больных.

10. Как лечить хроническую гемофилическую артропатию?

Принципы лечения хронической гемофилической артропатии

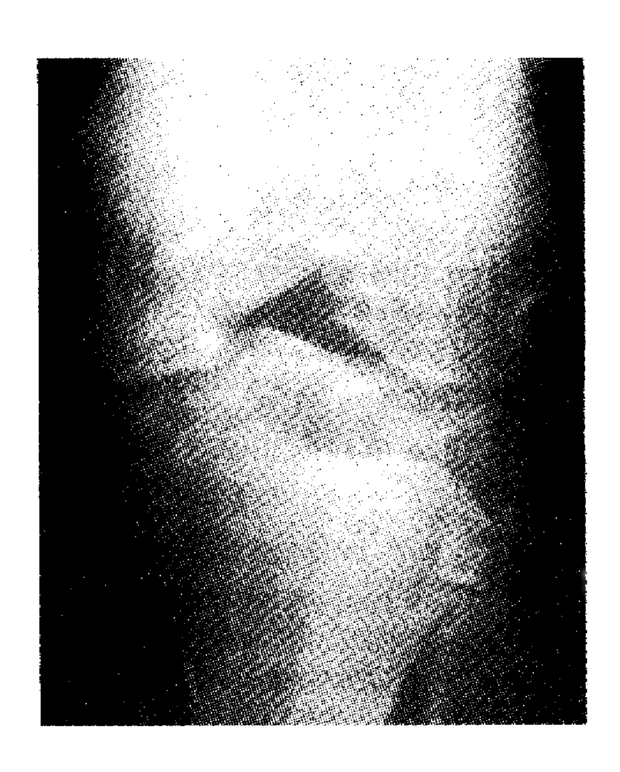
Профилактическое введение VIII фактора для предупреждения развития повторных гемартрозов
Периодическое предоставление суставам отдыха от нагрузки весом с целью уменьшения синовита
Лечебная физкультура и физиотерапевтическое лечение для улучшения стабильности сустава
Физические упражнения для предупреждения атрофии мышц
Внутрисуставное введение глюкокортикостероидов для уменьшения симптомов и профилактики повторных гемартрозов
Назначение неацетилированных салицилатов с целью купирования болевого синдрома и уменьшения отечности
При хроническом синовите, резистентном к консервативной терапии, показана синовэктомия
На терминальной стадии артропатии проводится полное эндопротезирование сустава

По: Upchurch K. G. and Brettler D. B. (см. "Избранная литература", с. 422).

Лечение каждого пациента должно быть индивидуальным. Хотя установлено, что ибупрофен и магния-холина салицилат уменьшают болевой синдром у больных гемофилией, не угнетая функцию тромбоцитов или не увеличивая время кровотечения. Будьте настороже, назначая эти препараты. В сложных случаях пациенты направляются в специализированные центры.

11. Существуют ли характерные рентгенологические признаки гемартроза?

На рентгенограммах при остром гемартрозе определяются лишь припухлость мягких тканей и выпот в полость сустава. При хронической гемофилической артропатии могут выявляться как дегенеративные, так и воспалительные изменения.



Коленный сустав молодого пациента, страдающего гемофилией. Обратите внимание на дегенеративные и эрозивные изменения в обоих мыщелках бедренной кости и бугристости большеберцовой кости

12. Какие ревматологические проявления наблюдаются у больных с серповидноклеточной анемией?

- Синдром “кисть–стопа”.
- Инфаркты кости.
- Асептический некроз костей.
- Выпот невоспалительной природы в суставах, примыкающих к зоне костного криза.
- Хроническое воспаление суставов.
- Гиперурикемия и подагра.
- Гемартроз.
- Септический артрит.
- Остеомиелит.
- Очаговый некроз мышц.
- Рабдомиолиз.

13. Как проявляется синдром "кисть–стопа" у больных серповидно-клеточной анемией?

Синдром "кисть–стопа", или серповидно-клеточный дактилит, наблюдается у детей, страдающих серповидно-клеточной анемией. У ребенка развивается острая боль и диффузный отек пальцев рук или ног, обычно это самое первое проявление серповидно-клеточной анемии. Дактилит может сопровождаться лихорадкой и лейкоцитозом. Предполагается, что причиной развития данного синдрома является очаговая ишемия костного мозга. Спустя 2 нед после острого приступа на рентгенограммах выявляются периостит пястных или плюсневых костей. Все симптомы исчезают в течение нескольких недель без лечения.

14. Как часто при серповидно-клеточной анемии развивается асептический некроз костей?

Болезненность при пальпации кости и лихорадка свидетельствуют о развитии инфаркта кости в результате серповидно-клеточного криза. При значительной окклюзии микроциркуляторного русла или обтурации терминальной артерии серповидно-клеточными эритроцитами возникает асептический некроз кости. Асептический некроз головки бедренной кости наблюдается более чем у 10 % больных серповидно-клеточной анемией. На начальной стадии изменений на рентгенограммах нет, однако признаки асептического некроза можно выявить с помощью более чувствительных методов — радиоизотопного сканирования костей и магнитно-резонансной томографии.

Ниже перечислены зоны развития асептического некроза при серповидно-клеточной анемии в порядке убывания частоты встречаемости:

- головка бедренной кости;
- головка плечевой кости;
- бугристость большеберцовой кости;
- малоберцовая кость;
- лучевая кость;
- локтевая кость.

15. Как лечить асептический некроз у больных серповидно-клеточной анемией?

Лечение неэффективно. Необходимо избегать весовой нагрузки на пораженную область, что способствует ускорению процессов реваскуляризации и предотвращению коллапса поврежденного участка кости. Можно провести декомпрессию головки бедренной кости, хотя данных об эффективности лечения этим методом асептического некроза при серповидно-клеточной анемий нет. При выраженном повреждении сустава прибегают к его протезированию, однако результаты не очень хорошие. Показано, что в 19 % случаев полного эндопротезирования тазобедренного сустава, причиной которого был асептический некроз при серповидно-клеточной анемии, в первые 5 лет после операции потребовалось проведение ревизии сустава.

16. Как часто при серповидно-клеточной анемии развивается подагра?

У детей, страдающих серповидно-клеточной анемией, возникает гиперурикозурия без гиперурикемии. Возможно, это связано с повышенным образованием и распадом эритроцитов, обусловленных гемолитическими кризами. Более чем у 40 % взрослых, страдающих серповидно-клеточной анемией, выявляется гиперурикемия, причиной которой является повреждение канальцев почек вследствие повышенной экскреции

мочевой кислоты. Клинические проявления подагры развиваются на удивление редко. Однако об этом нужно помнить и искать кристаллы мочевой кислоты в синовиальной жидкости суставов, аспирированной во время криза.

17. Какие инфекционные поражения костно-мышечной системы развиваются при серповидно-клеточной анемии?

У больных серповидно-клеточной анемией остеомиелит возникает в 100 раз чаще, чем у здоровых людей. Вследствие функциональной асплении в 50 % случаев остеомиелита возбудителем является *Salmonella*. Также часто выявляются грамотрицательные микроорганизмы. К счастью, септический артрит встречается редко.

Факторы, предрасполагающие к развитию инфекции у больных серповидно-клеточной анемией

Функциональная аспления со снижением противоинфекционной защиты
Повреждение тканей во время кризов
Снижение функции нейтрофилов в зонах ишемии
Снижение процессов опсонизации
Снижение продукции γ-интерферона
Повышение риска развития нозокомиальной инфекции

18. Как лечить больного серповидно-клеточной анемией с предполагаемым остеомиелитом?

Лечение больного серповидно-клеточной анемией с предполагаемым остеомиелитом

1. Направить пациента в клинику для дальнейшего обследования.
2. Иммобилизировать поврежденные кости для предупреждения развития патологических переломов.
3. Определить СОЭ[1] и сделать клинический анализ крови.
4. Обеспечить консультацию гематологом и инфекционистом.
5. Провести посевы крови.
6. Определить пирогенные агглютинины и провести посев кала на *Salmonella*.
7. Сделать рентгенограммы всех пораженных участков костей; при отсутствии изменений повторить исследование через 10–14 дней.
8. Провести радионуклидное сканирование костей или сканирование с галлием.[2]
9. Сделать пункцию всех участков костей, подозрительных на инфекционные очаги, и посевы на флору.
10. После установления диагноза провести предоперационную подготовку больного с целью снижения риска развития хирургических осложнений (с помощью трансфузий необходимо добиться увеличения уровня гемоглобина А до 60 % от общего гемоглобина для поддержания адекватной оксигенации и гидратации).
11. Все абсцессы в костной ткани следует как можно быстрее вскрыть для восстановления кровоснабжения.
12. Избегать перевязки сосудов во время проведения интраоперационного гемостаза.
13. Не назначать антибиотики прежде, чем будут взяты образцы крови, костной ткани и гноя на бактериоскопическое (с окрашиванием по Граму) и бактериологическое исследования.
14. Выбор антибиотика основывается на результатах исследования мазка с окрашиванием по Граму, при этом *Salmonella* рассматривается как возможный возбудитель.
15. Назначать антибиотики парентерально в течение 6–8 нед.[3]

По: Epps C. H. Jr., Bryant D. D., Coles M. J. M., Castro O. Osteomyelitis in patients who have sickle cell disease. Bone Joint. Surg., 73-A(9): 1281–1294, 1991; с разрешения.

19. Как протекает остеомиелит у больных серповидно-клеточной анемией?
Течение остеомиелита может быть скрытым, имитирующим серповидно-клеточный криз. Не исключено возникновение нескольких очагов остеомиелита. Как серповидно-клеточный криз, так и остеомиелит характеризуются появлением боли в костях, лихорадкой и лейкоцитозом. Изменения на рентгенограммах также могут быть одинаковыми. Абсолютное содержание нейтрофилов более 500/мм^3 свидетельствует скорее об остеомиелите, чем инфаркте кости. Если же нейтрофилов больше 1000/мм^3, то диагноз остеомиелита становится все более вероятным. Возможность отличить эти два состояния с помощью радионуклидных методов полностью еще не изучена. Радиоизотопное сканирование с комбинацией технеция и галлия, проводимое в течение 24 ч, позволяет выявить всех больных с остеомиелитом, но оно неспецифично. Недавно проведенное исследование в группе из 15 больных серповидно-клеточной анемией, осложненной остеомиелитом, показало, что остеомиелит по сравнению с инфарктом кости развивается более остро, характеризуется большей выраженностью общих проявлений, а состояние пациентов более тяжелое. В этом исследовании оценивались выраженность лихорадки, недомогания, болезненности при пальпации, а также болевого синдрома и отечности очага поражения.

20. Наблюдаются ли ревматические проявления при других гемоглобинопатиях?
При гемоглобинопатии SC и серповидно-клеточной β-талассемии могут развиваться такие же клинические проявления, как и при серповидно-клеточной анемии, включая синдром "кисть–стопа" и подагру. Асептический некроз кости описан при обоих заболеваниях. В целом ревматические проявления при данных гемоглобинопатиях наблюдаются редко. Описаны случаи асептического некроза у людей, имеющих в крови серповидно-клеточные эритроциты, но частота возникновения этой патологии среди них такая же, как и у людей с нормальным гемоглобином.

Избранная литература

Anand A. J., Glatt A. E. Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease. Semin. Arthritis Rheum., 24(3): 211–221, 1994.

Andersen P., Godal H. C. Predictable reduction in anticoagulant activity of warfarin by small amounts of vitamin K. Acta Med. Scand., 198(4): 269–270, 1975.

Andes W. A., Edmunds J. O. Hemarthroses and warfarin: Joint destruction with anticoagulation. Thromb. Haemost., 49(3): 187–189, 1983.

Birnbaum Y., Stahl B., Rechavia E. Spontaneous hemarthrosis following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Int. J. Cardiol., 40(3): 289–290.

Ellison R. T., Reller L. B. Differentiating pyogenic arthritis from spontaneous hemarthrosis in patients with hemophilia. West. J. Med., 144(1): 42–45, 1986.

[1] Определение СОЭ в динамике скорее поможет оценить реакцию на терапию, нежели провести дифференциальную диагностику между серповидно-клеточным кризом и остеомиелитом. Помните, что при серповидно-клеточной анемии наблюдается патологически *низкая* СОЭ, так как серповидно-клеточные эритроциты не могут образовывать "монетные столбики".

[2] Радионуклидное сканирование не столько позволяет отличить зону инфаркта кости от остеомиелита, как помогает выявить пораженные участки в костях позвоночника или таза, или же мультифокальное поражение, наличие которого ранее даже не предполагалось.

[3] Терапия должна быть длительной, поскольку и инфекция, и серповидно-клеточный криз нарушают кровоснабжение пораженной кости.

Epps C. H. Jr., Bryant D. D., Coles M. J. M., Castro O. Osteomyelitis in patients who have sickle-cell disease. J. Bone Joint. Sur., 73–A(9): 1281–1294, 1991.

Gatter R. A., Schumacher H. R. A Practical Handbook of Joint Fluid Analysis. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991.

Kisker C. T., Burke C. Double–blind studies on the use of steroids in the treatment of acute hemarthrosis in patients with hemophilia. N. Eng. J. Med., 282(12): 639–642, 1970.

McCarty D. J. Synovial fluid. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

Porter D. R., Sturrock R. D. Rheumalological complications of sickle cell disease. Bailliere's Clin. Rheumatol., 5(2): 221–230, 1991.

Shupak R., Teital J., Garvey M. B. et al. Intra-articular methylprednisolone in hemophilic arthropathy. Am. J. Hematol., 27(9): 26–29, 1988.

Tozman E. C. S. Hematologic disorders in rheumatic diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 6(l): 101–104, 1994.

Tozman E. C. S. Sickle–cell disease, hemophilia and hematology. Curr. Opin. Rheumatol., 5(1): 95–98, 1993.

Upchurch K. S., Brettler D. B. Hemophilic arthropathy. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Wild J. H., Zvaifler N. J. Hemarthrosis associated with sodium warfarin therapy. Arthritis Rheum., 19(1): 98–102, 1976.

York J. R. Musculoskeletal disorders in the haemophilias. Bailliere's Clin. Rheumatol., 5(2): 197–220, 1991.

ГЛАВА 54. РЕВМАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Daniel F. Battafarano, D.O.

1. Существует ли этиологическая связь между развитием злокачественных новообразований и ревматическими синдромами?

Течение ревматических заболеваний редко схоже с клинической картиной при злокачественных опухолях. Тем не менее ревматические синдромы могут развиваться при разных опухолях, и опухоли возникают у людей, страдающих заболеваниями соединительной ткани. Почти у 15 % больных, госпитализированных по поводу злокачественного новообразования, наблюдаются различные паранеопластические синдромы. Чаще всего выявляются эндокринные нарушения из-за эктопической продукции гормонов опухолью, они составляют $\frac{1}{3}$ от всех паранеопластических синдромов, включающих также изменения со стороны соединительной ткани, системы крови, а также нервно-мышечные синдромы.

Была установлена причинная связь между некоторыми ревматическими синдромами и развитием злокачественной опухоли. Например, если у больного имеется злокачественная опухоль, на фоне которой возникла гипертрофическая остеоартропа-

тия, то после резекции опухоли исчезают и проявления со стороны костно-мышечной системы. Хотя для большинства ревматических синдромов, встречающихся у больных с опухолью, такой однозначной зависимости не выявлено. Кроме того, на риск развития онкопатологии влияет прием различных иммуносупрессивных препаратов.

2. Какова зависимость между полиартритом и злокачественными новообразованиями?

Полиартрит может быть проявлением скрыто протекающей опухоли. Наличие связи между полиартритом и злокачественными новообразованиями подтверждается следующими фактами:

1. Короткий промежуток времени (в среднем 10 мес) между появлением серонегативного артрита и развитием злокачественной опухоли.
2. Уменьшение выраженности клинических проявлений артрита на фоне лечения опухоли.
3. Рецидив артрита при рецидиве опухоли.

Другие особенности клинического течения, подтверждающие наличие злокачественного новообразования у больного, включают позднее начало артрита, асимметричное поражение суставов, острое начало, преимущественное поражение суставов нижних конечностей, отсутствие ревматоидного фактора или узелков.

3. Какие паранеопластические синдромы, связанные с поражением костно-мышечной системы, развиваются на фоне имеющейся злокачественной опухоли?

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ	ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ	ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
Миопатия		
Дерматомиозит-полимиозит	Аденокарцинома	Миозит может развиваться на фоне уже имеющейся опухоли (одновременно с ней или предшествовать ее возникновению)
Артропатия		
Гипертрофическая остеоартропатия	Различные типы опухолей	Наиболее часто наблюдается при раке легких
Амилоидоз	Множественная миелома	26 % случаев развития первичного амилоидоза связаны со множественной миеломой
Вторичная подагра	Миелопролиферативные заболевания	Синдром распада опухоли
Карциноматозный полиартрит	Со́лидные опухоли или болезни крови	80 % женщин страдают раком молочной железы
Артропатия типа Жако	Карцинома легкого	Быстро развивающаяся безболезненная, неэрозивная, деформирующая артропатия
Различные проявления		
Волчаночноподобный синдром (полиартрит, серозит, выпотной плеврит, положительный тест на АНА)	Разные типы опухолей, первичные или рецидивирующие	В анамнезе лечение по поводу злокачественной опухоли
Некротизирующий васкулит	Лимфоретикулярные заболевания	Хронический некротический васкулит неясной этиологии
Криоглобулинемия	Поражение плазматических клеток	Синдром Рейно, резистентный к терапии

Иммунокомплексное поражение	Болезнь Ходжкина	Нефротический синдром
Синдром рефлекторной симпатической дистрофии (СРСД) Синдром "плечо-рука"		
Пальмарный фасциит и полиартрит	Рак яичника	СРСД быстро прогрессирует
Склеродермия	Аденокарцинома и карциноидные опухоли	В 3 раза чаще наблюдается у женщин
Полиартериит	Волосато-клеточный лейкоз	Клинические проявления и изменения на артериограммах такие же, как и при полиартериите
Ревматическая полимиалгия	Связь со злокачественными новообразованиями установить трудно, поскольку оба заболевания имеют сходные клинические проявления и при обоих состояниях наблюдается повышенная СОЭ	
Целлюлит	Рак поджелудочной железы	Подкожные узелки, артрит, эозинофилия
Полихондрит	Болезнь Ходжкина	Редко развивается на фоне злокачественных опухолей
Гнойный артрит	Рак толстой кишки	Возбудителем является кишечная флора
	Множественная миелома	Описаны редкие случаи первичного септического артрита
Некроз кончиков пальцев	Различные типы опухолей	Быстро развивается на фоне выраженного синдрома Рейно
Эритромелалгия	Миелопролиферативные заболевания	Сильная жгучая боль, эритема и местное повышение температуры

По: Caldwell D. S. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. In: Kelley W. N. et al. (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1552–1566; с разрешения.

4. Какая прямая зависимость существует между костно-мышечными синдромами и злокачественной опухолью?

Проявления метастатического поражения, лейкозов, лимфом, а также первичных опухолей синовиальной оболочки и костной ткани напрямую зависят от патологических механизмов, лежащих в основе появления злокачественного новообразования. Для опухолей молочной железы и легких типично **метастазирование** в длинные трубчатые кости или позвоночник. Наиболее часто метастатический артрит развивается в коленном суставе. Также встречается метастатическое поражение костей фаланг.

Лейкозы иногда проявляются развитием симметричного или мигрирующего полиартрита или болью в костях. Диагноз устанавливается на основе результатов клинического анализа крови и повторной микроскопии мазка крови. При остром лейкозе суставные проявления наблюдаются примерно у 14 % детей и 4 % взрослых пациентов. Боль в суставах обусловлена лейкемической инфильтрацией синовиальной оболочки. Как правило, поражаются голеностопные или коленные суставы. Сильные суставные боли не соответствуют данным объективного обследования поврежденного сустава. Выпот в полость сустава наблюдается редко, в синовиальной жидкости обнаруживаются умеренно выраженная воспалительная реакция, иногда — лейкемические клетки. Как минимум у 50 % больных в начальном периоде клинических проявлений (боли в костях) изменений на рентгенограммах еще нет, и для

выявления поражения костной ткани на ранних стадиях используют метод сцинтиграфии. Более 10 % больных лейкозом жалуются на боли в спине. Боли в суставах или костях лучше всего купируются проведением системной химиотерапии.

Ночные боли в костях являются самой частой жалобой со стороны костно-мышечной системы у больных **лимфомой**. Артрит наблюдается реже и обычно обусловлен инвазией опухоли в субхондральную зону кости. Иногда у пациентов, страдающих Т-клеточной лимфомой, развивается хронический неэрозивный полиартрит с эритродермией.

5. Как раковые опухоли соотносятся с дерматомиозитом (ДМ) и полимиозитом (ПМ)?

Примерно у 15 % взрослых больных, страдающих ДМ/ПМ, обнаруживается злокачественное новообразование. Вероятность наличия злокачественной опухоли у взрослых (старше 40 лет) больных, страдающих ДМ, выше по сравнению с больными, страдающими ПМ. Начало ДМ или ПМ может предшествовать, протекать одновременно или возникать позже, чем будет установлен диагноз злокачественной опухоли. У большинства больных наблюдаются часто встречающиеся опухоли – рак молочной железы, яичника или легких. (Сочетание ДМ и злокачественного новообразования в детском возрасте встречается редко.) У таких больных недостаточно определить только концентрацию креатинкиназы и сделать биопсию мышц с целью дифференциального диагноза между ДМ и ПМ. У всех взрослых пациентов с впервые появившимися признаками ДМ или ПМ необходимо собрать анамнез и провести детальный врачебный осмотр, лабораторные анализы, рентгенографию грудной клетки, маммограмму, гинекологическое обследование и фиброколоноскопию для исключения возможной опухоли.

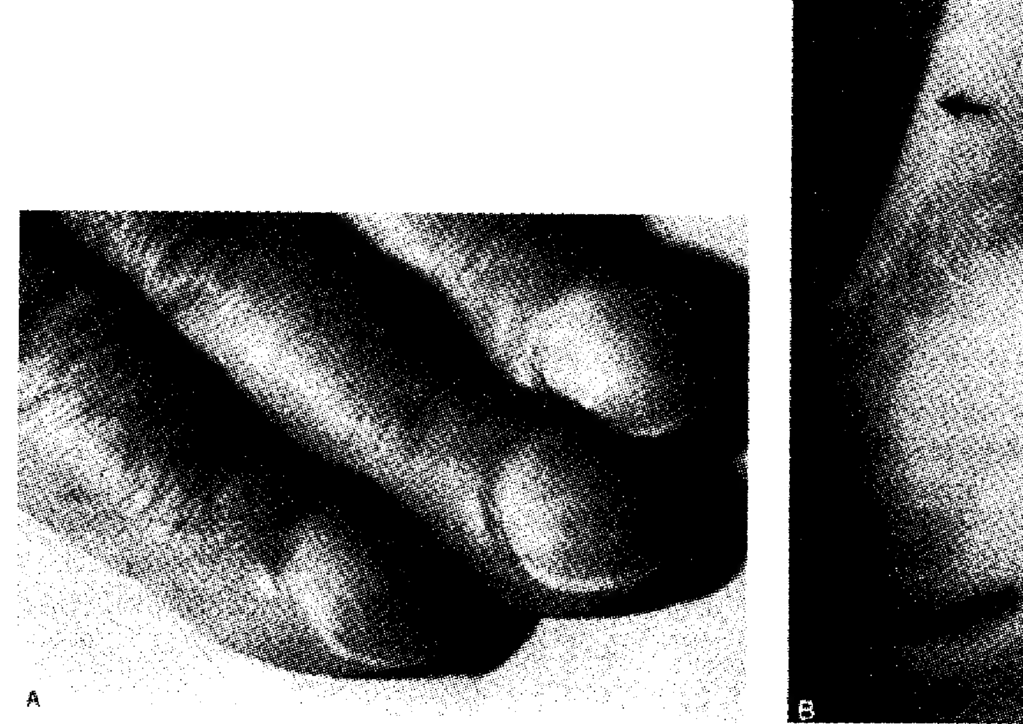
6. Какая связь существует между амилоидозом и множественной миеломой?

Амилоидоз – это заболевание, характеризующееся отложением нерастворимого белковоподобного вещества во внеклеточном матриксе одного или нескольких органов. Амилоидоз, ассоциированный со множественной миеломой, напоминает первичный системный амилоидоз по возрастным критериям (средний возраст больных составляет 55 лет), преобладанию среди пациентов мужчин и клиническим проявлениям, которые при амилоидозе, ассоциированном со множественной миеломой, не отличаются от таковых при первичном амилоидозе. Поражение кожи наблюдается у 50 % больных (восковидные папулы или пятна, узелки или нетромбоцитопеническая пурпура). Следующее по частоте проявление – почечная недостаточность, с протеинурией или без нее; затем – рестриктивная кардиомиопатия. Осложнения со стороны нервной системы с сенсомоторными нарушениями развиваются примерно у 20 % больных, часто наблюдается запястный туннельный синдром. Также нередко обнаруживаются гепатоспленомегалия, макроглоссия, поражение бронхов и альвеол и вторичный дефицит Х-фактора. У большинства больных амилоидозом, ассоциированным со множественной миеломой, выявляются интактный парапротеин в сыворотке крови и белок Бенс-Джонса в моче. 26 % всех случаев первичного амилоидоза связаны с миеломной болезнью и у 6–15 % больных множественной миеломой развивается амилоидоз.

7. Что такое гипертрофическая остеоартропатия?

Гипертрофическая остеоартропатия (ГОА) – это синдром, включающий: (1) изменения пальцев рук и ног по типу "барабанных палочек"; (2) периостит длинных трубчатых костей; (3) артрит.

Выделяют первичную и вторичную ГОА. Первичная ГОА – врожденная патология, развивающаяся в детском возрасте. Вторичная форма подразделяется на генерализованную и очаговую. Вторичная генерализованная ГОА чаще всего связана со злокачественной опухолью или инфекционными заболеваниями, однако также развивается и при врожденных пороках сердца, воспалительных заболеваниях кишечника, циррозе, болезни Грейвса или талассемии. Вторичная очаговая ГОА наблюдается при гемипарезах, аневризмах, инфекционных артериитах и открытом артериальном протоке. Этиология ГОА в целом неясна, но изменение пальцев по типу "барабанных палочек" обусловлено скоплением в периферических сосудах пальцев мегакариоцитов и тромбоцитов.





А. Изменение пальцев по типу "барабанных палочек". Развивается пролиферация клеток мягких тканей ногтевого ложа и кончиков пальцев. Обычно с проекционной линией пальца ноготь составляет угол в 20° и более. При развитии "барабанных пальцев" пролиферация ткани под ногтевой пластинкой приводит к уменьшению этого угла. **В.** На рентгенограмме коленного сустава определяется субпериостальное новообразование костной ткани в нижней части диафиза бедренной кости (*стрелки*). Справа новообразованная костная ткань отделяется от старого кортикального слоя тонкой полоской просветления; слева определяется более позднее субпериостальное повреждение кости. (Из: The Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

8. При каких злокачественных новообразованиях развивается васкулит как проявление паранеопластического синдрома?

Чаще всего васкулит обнаруживается при лейкозах и лимфомах, однако может наблюдаться и при со́лидных опухолях. Как элемент паранеопластического синдрома нередко возникает некротизирующий васкулит. Также описано развитие пурпуры Шенлейна–Геноха, системного васкулита с поражением артерий среднего калибра и гранулематозного васкулита. Наиболее характерным ревматическим проявлением волосато-клеточного лейкоза является васкулит по типу узелкового периартериита. Васкулит может предшествовать, протекать одновременно или возникать позже, чем

будет установлен диагноз злокачественной опухоли. Вероятные механизмы развития васкулита в рамках паранеопластического синдрома включают образование иммунных комплексов, непосредственное повреждение сосудов антителами к эндотелиальным клеткам или же прямое повреждение эндотелия лейкемическими клетками (например, при волосато-клеточном лейкозе).

9. Дайте определение синдрома Свита (Sweet).

Это острый нейтрофильный дерматоз, сопровождающийся повышением температуры тела, имитирующий клиническую картину васкулита. Как минимум в 15 % случаев он развивается у больных с опухолями, чаще всего при остром миелолейкозе, хотя описано его сочетание и с другими злокачественными новообразованиями. Основные признаки синдрома Свита:

- острое начало с появлением возвышающихся, часто болезненных узелков или пятен на коже конечностей, лица, шеи или туловища;
- лихорадка;
- периферический нейтрофильный лейкоцитоз;
- на биопсии определяются плотные нейтрофильные инфильтраты в дерме без сопутствующего васкулита.

10. Какие ревматические синдромы развиваются у больных с раком яичника?

- Дерматомиозит/полимиозит.
- Пальмарный фасциит и артрит.
- Синдром "плечо–кисть".
- Волчаночноподобный синдром.
- Острый нейтрофильный дерматоз, сопровождающийся лихорадкой.
- Запястный туннельный синдром.
- Адгезивный капсулит.
- Фибромиалгия.
- Положительный тест на антинуклеарные антитела.

11. Опишите проявления пальмарного фасциита и артрита, а также синдрома "плечо–кисть".

Пальмарный фасциит и артрит и синдром "плечо–кисть" являются различными вариантами синдрома рефлекторной симпатической дистрофии (СРСД).

Классически **пальмарный фасциит и артрит** наблюдаются при раке яичника, хотя этот синдром не исключен и при других злокачественных новообразованиях. Синдром пальмарного фасциита и артрита характеризуется развитием боли, припухлости, ограничения подвижности и вазомоторной лабильности в пораженной конечности, подобно проявлениям СРСД. Особенности клинической картины, позволяющие отличить его от классической СРСД, следующие: (1) тяжелый симметричный артрит воспалительной природы, напоминающий ревматоидный артрит; (2) двустороннее поражение конечностей (двустороннее поражение при СРСД наблюдается только в 50 % случаев); (3) связь со злокачественным новообразованием.

При поражении нижних конечностей развивается плантарный фасциит. Гистологическое исследование выявляет фиброз поврежденных тканей с инфильтрацией фибробластами и мононуклеарами. В данном случае отложение коллагена, как при склеродермии, не наблюдается и при исследовании капилляров ногтевого ложа па-

тология не выявляется. Отложения IgG в ткани ладонного апоневроза и наличие низких титров антинуклеарных антител у некоторых больных позволяют предположить участие иммунных механизмов. Эффект от лечения НПВС и глюкокортикостероидами, от блокады симпатических узлов и/или физиотерапии различен. Обнаружение у больного пальмарного фасциита и артрита свидетельствует о плохом прогнозе, так как данный синдром обычно появляется после метастазирования опухоли. Удаление опухоли может привести к резкому улучшению состояния пораженных конечностей.

Клинически **синдром "плечо–кисть"** протекает легче, чем синдром пальмарного фасциита и артрита, и наблюдается чаще при раке яичника и раке легкого с локализацией в верхней борозде (опухоль Панкоста). Боль в плечевом суставе с потерей подвижности обусловлена развитием адгезивного капсулита, кисть поврежденной конечности отекает и становится "деревянной", наблюдаются признаки вазомоторной лабильности. Эффект от общепринятых схем лечения СРСД различен.

12. Какие злокачественные опухоли могут развиваться на фоне заболеваний соединительной ткани?

Связь между заболеваниями соединительной ткани и злокачественными опухолями

ЗАБОЛЕВАНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ	ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
Системная красная волчанка	Болезни лимфоретикулярной ткани	Лимфоаденопатия, спленомегалия
Дискоидная красная волчанка	Эпителиома из ороговевающих клеток	Обнаруживается в бляшках, существующих более 20 лет
Синдром Шегрена	Болезни лимфоретикулярной ткани (повышение риска развития в 44 раза)	Возникают как при первичном, так и при вторичном синдроме Шегрена
Ревматоидный артрит	Болезни лимфоретикулярной ткани (риск развития увеличивается в 2–5 раз даже при отсутствии иммуносупрессивной терапии)	Вероятность развития зависит больше от продолжительности течения РА, чем от степени тяжести заболевания
Склеродермия	Альвеолярно-клеточная карцинома	Легочный фиброз
	Аденокарцинома пищевода	Метаплазия Барретта
	? Рак молочной железы	Описаны случаи обнаружения рака молочной железы в период начальных проявлений склеродермии
Остеомиелит	Эпителиома из ороговевающих клеток	Хронический остеомиелит с изъязвлением кожи
Болезнь Педжета	Остеогенная саркома	Развивается в местах поражения менее чем у 1 % больных
Эозинофильный фасциит	Опухоли из клеток лимфоидного ряда	Апластическая анемия, тромбоцитопения, болезнь Ходжкина
Лимфогранулематоз	Лимфома	Развивается более чем у 13 % больных

По: Caldwell D. S. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. In: Kelley W. N. et al. (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1552–1566; с разрешения.

13. Как связаны между собой развитие злокачественной опухоли и прием лекарственных препаратов для лечения заболеваний соединительной ткани (ЗСТ)?

Для лечения ЗСТ используются различные иммуносупрессивные препараты, в том числе алкилирующие вещества (циклофосфамид, хлорамбуцил), аналоги пуриновых оснований (азатиоприн) и аналоги фолиевой кислоты (метотрексат). Длительная ежедневная терапия или применение высоких кумулятивных доз алкилирующих препаратов достоверно связаны с повышением риска развития опухолей системы крови спустя годы после отмены препарата. Длительный прием **циклофосфамида** внутрь также приводит к выраженному повышению риска развития опухоли мочевого пузыря, что обусловлено экскрецией метаболитов акролеина с мочой. Пациентов, получающих пульс-терапию циклофосфамидом парентерально по поводу волчаночного нефрита или энцефалита, необходимо регулярно обследовать, поскольку у них повышен риск развития опухолей системы крови. Современные исследования подтвердили, что пульс-терапия (ежемесячно) циклофосфамидом парентерально характеризуется меньшим канцерогенным эффектом, нежели ежедневный прием циклофосфамида внутрь.

Прием **азатиоприна** в больших дозах (⩾ 200 мг/сут) увеличивает риск развития лимфопролиферативных заболеваний у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, в 2 раза по сравнению с больными ревматоидным артритом, не принимающими этот препарат. Применение низких доз **метотрексата** внутрь еженедельно, по-видимому, не сопровождается онкогенным эффектом, хотя описаны несколько случаев развития неходжкинских лимфом. Отмена метотрексата приводит к регрессу опухоли. При резистентном ревматоидном артрите применяется общее **облучение** лимфоидной ткани или тотальное облучение всего тела. При этом возрастает риск развития миелопролиферативных заболеваний, хотя и сам ревматоидный артрит, и предшествующая иммуносупрессивная терапия (до и после облучения) также вносят свой вклад в развитие онкогематологических осложнений.

Иммуносупрессивные препараты, применяемые для лечения заболеваний соединительной ткани, и их онкогенный эффект

ПРЕПАРАТ	ОНКОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ
Циклофосфамид	
Внутрь	Рак мочевого пузыря, опухоли системы крови
Парентерально	Опухоли системы крови
Алкилирующие агенты	Острый миелобластный лейкоз, неходжкинские лимфомы
Азатиоприн	Неходжкинская лимфома
Лучевая терапия	Базально-клеточная карцинома
Общее облучение лимфоидной ткани/ тотальное облучение всего тела	Миелопролиферативные заболевания, остеосаркома
Метотрексат (низкие дозы)	Повышение риска развития неходжкинских лимфом (?)

Избранная литература

Abu-Shakra M., Guillemin F., Lee P. Cancer in systemic sclerosis. Arthritis Rheum., 36: 460-464, 1993.

Caldwell D. S. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. In: Kelley W. N., Harris Jr. E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology. Philadelphia. W. B. Saunders, 1993, 1552-1566.

Dickinson C. J. The etiology of clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. Eur. J. Clin. Invest., 23: 330–338, 1993.

Kyle R. A., Gertz M. A. Systemic amyloidosis. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 10: 49–87, 1990.

Moreland L. W., Brick J. E., Kovach R. E. et al. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome): A review of the literature with emphasis on musculoskeletal manifestations. Semin. Arthritis Rheum., 17: 143–155, 1988.

Naschitz J. E., Rosner I., Rozenbaum M. et al. Cancer-associated rheumatic disorders: Clues to occult neoplasia. Senior. Arhtritis Rheum., 24: 231–241, 1995.

Patel A. M., Davila D. G., Peters S. G. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. Mayo Clin. Proc., 63: 278–287, 1993.

Pfinsgraff J., Buckingham R. B., Killian P. J. et al. Palmar faciitis and arthritis with malignant neoplasms: A paraneoplastic syndrome. Semin. Arthritis Rheum., 16: 118–125, 1986.

Rennie J. A. N., Auchterlone I. A. Rheumatological manifestations of the leukaemias and graft vs host disease. Clin. Rheumatol., 52: 231–251, 1991.

Sanchez-Guerrero J., Gutierrez-Urena S., V Daller A. et al. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: Report of 11 cases and review of the literature. J. Rheumatol., 17: 1458–1462, 1990.

Schwarzer A. C., Fryer J., Preston S. J. et al. Metastatic adenosquamous carcinoma presenting as an acute monoarthritis with a review of the literature. J. Orthop. Rheum., 3: 175–185, 1990.

Sigurgeirsson B., Lindelof B., Edhag O., Alexander E. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. N. Engl. J. Med., 326: 363–367, 1992.

Silman A. J., Petrie J., Hazelman B. L., Evans S. J. W. Lymphoproliferative cancer and malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: A 20 year follow-up study. Ann. Rheum. Dis., 47: 988–992, 1988.

IX. Болезни костей и суставов

Я не могу понять, почему люди, более чем на 90 % состоящие из воды, должны страдать от ревматизма при малейшем повышении атмосферной влажности.
Джон В. Стратт (барон Рейли) (1842–1919), английский физик, открывший аргон

ГЛАВА 55. ОСТЕОАРТРИТ

Scott Vogelgesang, M.D.

1. Дайте определение остеоартрита.
Остеоартрит — это медленно прогрессирующее заболевание опорно-двигательного аппарата, при котором обычно поражаются суставы кистей рук (особенно суставы, участвующие в выполнении щипка), позвоночника и нижних конечностей, несущие нагрузку весом (тазобедренные, коленные). Это самое распространенное заболевание суставов, являющееся одной из основных причин инвалидности людей старшего возраста. Оно характеризуется болями, крепитацией, скованностью после иммобилизации сустава и уменьшением объема движений в нем. Клиническая картина болезни обусловлена повреждением суставного хряща и подлежащей костной ткани. Общих симптомов нет, а признаки воспаления суставов (если они наблюдаются) выражены незначительно.

2. Перечислите пять других названий остеоартрита.
- Остеоартроз.
- Болезнь дегенерации суставов.
- Гипертрофический артрит.
- Болезнь дегенерации межпозвоночных дисков (при поражении позвоночника).
- Генерализованный остеоартрит (синдром Келлгрена [Kellgren]).

3. Какие факторы определяют развитие остеоартрита?
Остеоартрит может возникнуть вследствие различных **внешних воздействий** (например травм) и при **избыточной нагрузке на сустав**, приводящих к повреждению суставного хряща или подлежащей костной ткани. **При обычной нагрузке** остеоартрит также может развиться, если патологические изменения хряща, костей, синовиальной оболочки или поддерживающих сустав связок и мышц вызваны каким-либо первичным процессом.

4. Перечислите патоморфологические признаки остеоартрита.
Ранние
Набухание суставного хряща
Разволокнение коллагенового каркаса хрящевой ткани

Повышение синтеза протеогликанов хондроцитами при одновременном высвобождении из поврежденных клеток различных ферментов, разрушающих матрикс хряща

Увеличение содержания воды в хрящевой ткани

Поздние

Разрушение протеогликанов ферментами (протеазами) преобладает над восстановительными процессами, что приводит к снижению содержания протеогликанов в хрящевой ткани

Наблюдается истончение и размягчение суставного хряща (со временем на рентгенограммах становится заметным сужение суставной щели)

Появляются трещины и фрагментация суставного хряща. Репаративные процессы не способны предотвратить развитие патологических изменений

Обнажается подлежащая костная ткань, и синовиальная жидкость под воздействием силы тяжести проникает в кость. Это приводит к появлению субхондральных кист, обнаруживаемых на рентгенограммах

В субхондральной зоне появляются участки остеосклероза, а также наблюдается образование остеофитов (в виде "шпор") как результат перестройки и гипертрофии костной ткани

Перечисленные патологические процессы приводят к сужению суставной щели, субхондральному склерозу, образованию кист (геодов) и остеофитов, обнаруживаемых на рентгенограммах больных, страдающих остеоартритом.

5. Перечислите клинические признаки остеоартрита.

1. Боль в пораженных суставах.
2. Боль усиливается при физической нагрузке и ослабевает в покое.
3. Утренняя скованность (если есть) длится не более 30 мин.
4. Скованность после периодов иммобилизации сустава ("феномен геля").
5. Увеличение размеров суставов.
6. Нестабильность суставов.
7. Ограничение объема движений в суставе.
8. Периартикулярная атрофия мышц.
9. Крепитация.

6. Что такое крепитация?

Хруст, треск или скрип, выслушиваемые при движениях в пораженных суставах, возникает из-за нарушения конгруэнтности (соответствия) суставных поверхностей. Крепитация может не сопровождаться болевыми ощущениями, однако часто беспокоит больных.

7. Перечислите суставы, поражение которых характерно для первичного (идиопатического) остеоартрита.

- Дистальные межфаланговые суставы кистей рук.
- Проксимальные межфаланговые суставы кистей рук.
- Первые пястно-запястные суставы кисти.
- Акромиально-ключичные суставы.
- Тазобедренные суставы.
- Коленные суставы.

- Первые плюснефаланговые суставы стопы.
- Межпозвонковые суставы шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника.

8. Перечислите суставы, поражение которых *нетипично* для первичного (идиопатического) остеоартрита.

- Пястно-фаланговые суставы кисти.
- Лучезапястные суставы.
- Локтевые суставы.
- Плечевые суставы.
- Голеностопные суставы.
- 2–5-й плюснефаланговые суставы стопы.

Если обнаруживается поражение "нетипичных" суставов, необходимо искать первичный патологический процесс, так как в данном случае остеоартрит скорее всего вторичен.

9. Какие изменения лабораторных показателей обнаруживаются при остеоартрите?

Результаты лабораторных исследований неспецифичны.

- СОЭ, как правило, в пределах нормы.
- Ревматоидный фактор не выявляется.
- Антинуклеарные антитела не обнаруживаются.
- Результаты исследования синовиальной жидкости:
  - высокая вязкость с хорошо выраженным симптомом "нити";
  - жидкость прозрачная, желтого цвета;
  - лейкоцитоз обычно не превышает 1000–2000/мм^3;
  - кристаллы и возбудители инфекций отсутствуют (отрицательные результаты посевов).

10. Перечислите характерные для остеоартрита изменения на рентгенограммах, используя аббревиатуру "ABCDES".

A — Ankylosis, Alignment (анкилоз, изменения):
нет анкилозов;
наблюдаются изменения формы суставной щели.

B — **B**one (кость):
минерализация костной ткани не нарушена;
субхондральный остеосклероз;
краевые разрастания костной ткани (остеофиты, "шпоры").

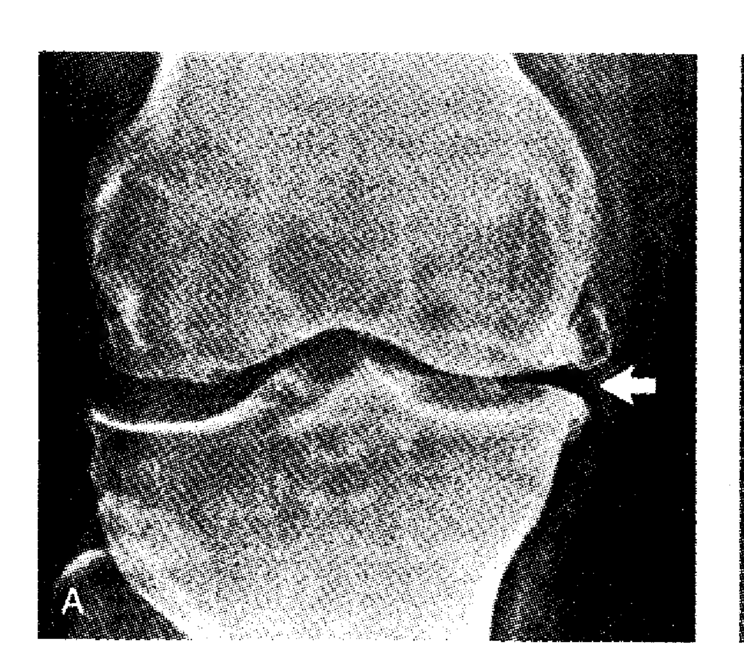
C — **C**artilage (хрящ):
нет обызвествления хряща;
неравномерное сужение суставной щели (в суставах, несущих весовую нагрузку, хрящ исчезает из зон максимального давления).

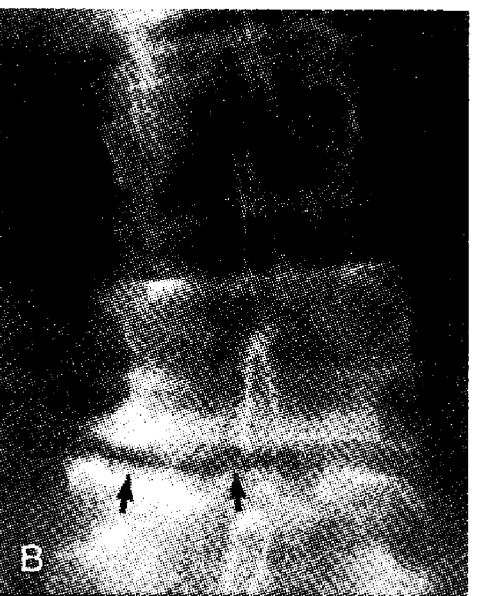
D — **D**eformities (деформация):
деформации в виде узелков Бушара или Гебердена, поражаются "типичные" суставы (вопросы 7 и 8).

E — **E**rosions (эрозии):
нет эрозий;
симптом "крыльев чайки" при эрозивном варианте остеоартрита.

S – Slow sign (медленное проявление):
медленное прогрессирование процесса;
нет специфических патологических изменений мягких тканей или ногтей;
симптом "пустоты" при болезни дегенерации дисков (скопление азота в межпозвоночных пространствах).

Для выявления сужения суставной щели в суставах нижних конечностей необходимо проводить рентгенологическое исследование в положении больного стоя.





А. На рентгенограмме коленного сустава больного, страдающего остеоартритом, наблюдается субхондральный остеосклероз, кисты, остеофиты, а также сужение суставной щели с медиальной стороны (*стрелка*). **В.** Рентгенограмма поясничного отдела позвоночника больного, страдающего остеоартритом (болезнью дегенерации дисков), передняя проекция. Обратите внимание на сужение межпозвоночных пространств, остеофиты и симптом "пустоты" (*стрелка*)

11. Как классифицируются остеоартриты?

- Первичный, или идиопатический, остеоартрит.

  Изолированный:
  - поражение кистей рук (узелки Гебердена и Бушара , поражение первых пястно-запястных суставов);
  - поражение кистей рук (эрозивный, воспалительный остеоартрит);
  - поражение стоп (первые плюснефаланговые суставы);
  - поражение тазобедренных суставов;
  - поражение коленных суставов;
  - поражение суставов позвоночника (в т. ч. диффузный идиопатический гиперостоз скелета [ДИГС]).

  Генерализованный (синдром Келлгрена).
- Вторичный остеоартрит.

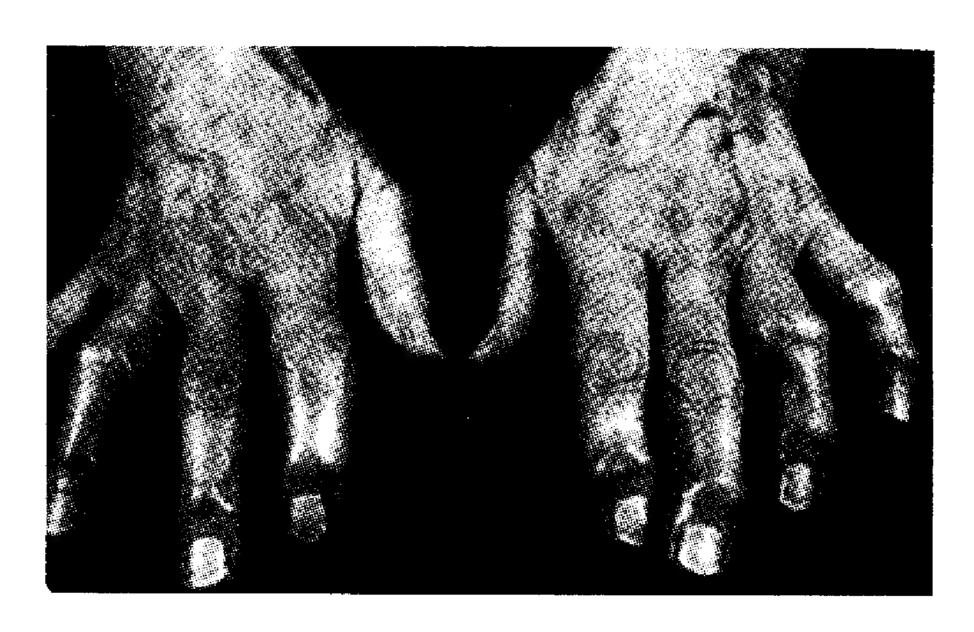
12. Существуют ли характерные эпидемиологические особенности первичного (идиопатического) остеоартрита?

- Заболевание характерно для людей старшего возраста.
- Женщины болеют чаще, чем мужчины.

- Рентгенографические признаки остеоартрита обнаруживаются более чем у 50–80 % людей старше 65 лет.
- Примерно у 2–3 % взрослого населения наблюдаются клинические проявления остеоартрита.

13. Где располагаются узелки Гебердена и Бушара?

Разрастание костной ткани (остеофиты или "шпоры") в области дистальных межфаланговых суставов называется узелками **Гебердена**, а в области проксимальных межфаланговых суставов — узелками **Бушара** (см. рисунок). Следствием этих деформаций являются пальмарные и ульнарные девиации дистальных фаланг. Узелки Гебердена в 10 раз чаще встречаются у женщин. Существует генетическая предрасположенность к образованию узелков. Если у матери имели место узелки Гебердена, то риск развития подобных изменений у ее дочери повышается в два раза по сравнению с женщиной, мать которой не страдала ими. Диагностическая ценность узелков Бушара и Гебердена состоит в том, что данные изменения типичны только для первичного остеоартрита, не связанного с каким-либо заболеванием опорно-двигательного аппарата.



Узелки Гебердена (дистальные межфаланговые суставы) и Бушара (проксимальные межфаланговые суставы) у женщины, страдающей остеоартритом. (Из: The Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

14. Кто такой Геберден?

Уильям Геберден (William Heberden) — врач, живший в XVIII в. и внесший существенный вклад в кардиологию, профилактическую медицину и ревматологию. Он впервые описал узелки в области дистальных межфаланговых суставов при остеоартрите, которые теперь названы его именем. На основе его клинических наблюдений была создана первая классификация артритов.

15. Перечислите факторы риска, способствующие развитию остеоартрита.

- Ожирение.
- Наследственные (генетические) факторы (особенно остеоартрит дистальных межфаланговых суставов).
- Возраст.
- Травма сустава в анамнезе.

- Нарушение механики сустава (например выраженная варусная или вальгусная деформация коленного сустава).
- Курение (может способствовать развитию дегенерации межпозвоночных дисков).

16. Является ли ожирение предрасполагающим фактором для развития остеоартрита? *Спорный вопрос.*

Ожирение — бесспорный фактор риска развития остеоартрита, особенно коленного сустава, и в меньшей степени суставов кистей. Похудание (до появления симптомов остеоартрита) ведет к снижению риска заболеть им. Одна из версий, объясняющих связь между избыточной массой тела и возникновением остеоартрита, заключается в том, что при ожирении увеличивается нагрузка на суставы и суставные поверхности быстрее изнашиваются. Эта гипотеза, хотя и кажется очевидной, но принята не всеми клиницистами. Дело в том, что ожирение не связано с остеоартритом тазобедренного сустава, что противоречит данной гипотезе.

17. Предрасполагают ли к развитию остеоартрита занятия бегом, в том числе бегом трусцой?

Предшествующая травма сустава и постоянные нагрузки на них предрасполагают к развитию остеоартрита. Возникает вопрос, повышен ли риск развития остеоартрита коленного и тазобедренного сустава у бегунов. Исследования, проведенные по данной теме, не выявили увеличения частоты возникновения остеоартрита коленного и тазобедренного сустава или каких-либо жалоб на функцию коленных суставов у бегунов по сравнению с контрольной группой. С другой стороны, в одном наблюдении (без контрольной группы) обнаружено, что бегуны, у которых развивался остеоартрит, пробегали бóльшую дистанцию за неделю, чем не страдавшие заболеванием. И, наконец, было показано увеличение заболеваемости остеоартритом тазобедренного сустава у людей, занимающихся бегом, по сравнению с контрольной группой. На сегодняшний день большая часть имеющихся данных свидетельствует о том, что при отсутствии предшествующей травмы сустава частота развития остеоартрита коленного или тазобедренного суставов у бегунов такая же, как и в основной популяции.

18. Какие факторы препятствуют развитию остеоартрита?

Остеопороз. Дело в том, что размягчение костной ткани вблизи суставного хряща защищает его от повреждения. Поэтому курение может в какой-то мере препятствовать возникновению остеоартрита, способствуя развитию остеопороза.

19. Что такое эрозивный, воспалительный, остеоартрит?

Это форма первичного остеоартрита, возникающая преимущественно у женщин старше 50 лет. Ее иногда называют болезнью Крейна (Crain). Поражаются дистальные и проксимальные межфаланговые суставы, первые пястно-запястные суставы кисти и первые плюснефаланговые суставы стопы. При этом заболевании симптомы воспаления суставов превалируют над дегенеративными изменениями в них. Могут возникать болевые воспалительные "атаки" в пораженных суставах.

Таким пациентам нередко ставят ошибочный диагноз ревматоидного артрита. Однако данное заболевание, в отличие от ревматоидного артрита, не сопровождается общими симптомами; в процесс не вовлекаются пястно-фаланговые, лучезапястные и 2–5-й плюснефаланговые суставы. При лабораторных исследованиях крови значение СОЭ в пределах нормы, а ревматоидный фактор и АНА не обнаруживаются. Кроме того, на рентгенограммах выявляются характерные признаки остеоартрита —

остеофиты и центральные "эрозии", образующие патогномоничный симптом "крыльев чайки" или "перевернутой буквы Т" (см. рисунок). Обратите внимание на то, что при остеоартрите, в отличие от воспалительных артритов (в том числе и ревматоидного), истинных эрозий, возникающих в участках, лишенных синовиальной оболочки ("голых зонах"), не бывает (главы 11 и 19). У больных с эрозивным остеоартритом, протекающим с "атаками", необходимо исключить наличие подагры и других кристаллических артритов (псевдоподагры).



Рентгенограмма кисти пациента, страдающего эрозивным остеоартритом дистальных и проксимальных межфаланговых суставов. Обратите внимание на симптом "крыльев чайки" (*стрелки*), являющийся патогномоничным для данного заболевания

20. Дайте определение генерализованного остеоартрита.

Генерализованный остеоартрит — это одна из форм остеоартрита, которую еще называют синдромом Келлгрена. Данное заболевание диагностируется, когда у больного выявляются несколько пораженных суставов, относящихся как минимум к четырем различным группам, вовлечение в процесс которых типично для остеоартрита. Болезнь Келлгрена часто проявляется еще до достижения больным 40–50-летнего возраста. Изменения, обнаруживаемые на рентгенограмме, как правило, более выражены, чем клинические проявления. Генерализованный остеоартрит можно определить как более тяжелое течение обычного остеоартрита, хотя некоторые исследователи полагают, что в данном случае у больных имеется дефект коллагена типа II и типа IX (например изменение аминокислотного состава коллагена), что приводит к более быстрому разрушению хряща.

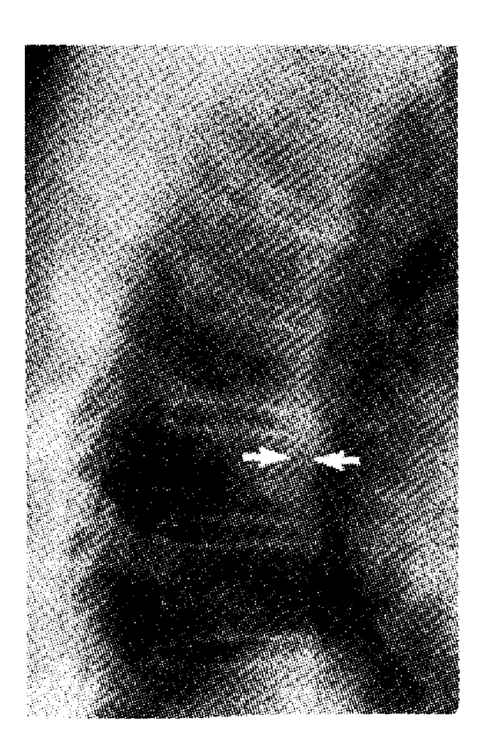
21. Что такое ДИГС?

ДИГС — диффузный идиопатический гиперостоз скелета. Это заболевание называют также болезнью Форестье (Forestier) и анкилозирующим гиперостозом. При ДИГС часто ставят диагноз анкилозирующего спондилита или остеоартрита позвоночника. Однако его не относят к артропатиям, так как какие-либо изменения суставного хряща, подлежащей кости или синовиальной оболочки не обнаруживаются. ДИГС сопровождается оссификацией связочного аппарата тех отделов позвоночника, которые подвержены наибольшим нагрузкам. Как правило, в процесс вовлекается грудной отдел; клинически заболевание проявляется болевым синдромом и ограничением подвижности. Поражение шейного отдела приводит к развитию дисфагии.

ДИГС обнаруживают примерно у 12 % людей старшего возраста, при этом нередко данное заболевание сочетается с сахарным диабетом II типа.

22. Опишите изменения на рентгенограмме, характерные для ДИГС.

На рентгенограммах определяется "растекающаяся" оссификация передней продольной связки на протяжении четырех и более позвонков, при этом минерализация костной ткани в пределах нормы. Передняя продольная связка с отложениями кальция видна как рентгеноконтрастная полоска, отделенная от передней поверхности тел позвонков тонкой линией просветления (см. рисунок). Также может выявляться оссификация других связок или сухожилий скелета конечностей. При этом высота дисковых пространств не изменена, вовлечение в процесс межпозвонковых суставов и крестцово-подвздошных сочленений не обнаруживается, что облегчает дифференциальную диагностику ДИГС с остеоартритом и анкилозирующим спондилитом.



На рентгенограмме грудного отдела позвоночника в боковой проекции определяется кальцификация передней продольной связки на протяжении четырех позвонков. Обратите внимание на наличие пространства между кальцифицированной связкой и передней поверхностью тел позвонков (*стрелки*)

23. Чем отличается первичный остеоартрит от вторичного?

Вторичный остеоартрит по своим клиническим проявлениям ничем не отличается от идиопатического, за исключением того, что причиной вторичного остеоартрита является конкретный этиологический фактор и могут поражаться любые суставы. Поэтому в случае вовлечения в процесс "атипичных" суставов необходимо искать первичную причину остеоартрита. Классический пример — остеоартрит пястно-фаланговых суставов, развивающийся на фоне гемохроматоза.

24. Перечислите некоторые заболевания, которые могут сопровождаться возникновением вторичного остеоартрита.

- Травма
- Врожденные заболевания
  - Тазобедренный сустав
    - Болезнь Легг–Кальве–Пертеса
    - Врожденный вывих бедра

Смещенный эпифиз головки бедренной кости
Врожденное уплощение вертлужной впадины
Дисплазии
Дисплазия эпифиза
Спондилоэпифизальная дисплазия
Нарушение механики суставов
Синдром гипермобильности суставов
Неодинаковая длина ног
Варусно/вальгусные деформации
Сколиоз
Нарушение обмена веществ
Гемохроматоз
Охроноз
Болезнь Гоше (Gaucher)
Гемоглобинопатии
Болезни эндокринной системы
Акромегалия
Гипотиреоидизм
Гиперпаратиреоидизм
Невропатии
Сахарный диабет
Сифилис
Болезнь Педжета
Результат какого-либо воспалительного процесса в суставе

25. Какие препараты эффективны в лечении остеоартрита?
На сегодняшний день ни один препарат не способен ни остановить, ни обратить течение заболевания. Применяется симптоматическая терапия с целью купирования симптомов и увеличения объема движений в суставе. Широко используются **НПВС**. При обследовании большого числа больных преимуществ какого-либо препарата данной группы в лечении остеоартрита выявлено не было, однако их эффективность у различных пациентов колеблется в широких пределах, поэтому препарат необходимо подбирать индивидуально. К сожалению, прием НПВС часто сопровождается побочными реакциями, порой достаточно серьезными. Из других средств достаточно эффективны неацетилированные **салицилаты**, которые обладают меньшей ульцерогенностью и нефротоксичностью. С неплохими результатами используются и анальгетики, например **ацетаминофен** (парацетамол). Недавно проведенное исследование показало, что ацетаминофен не уступает по эффективности ибупрофену в лечении остеоартрита коленного сустава (проводился короткий курс терапии). Применять кортикостероиды (внутрь или парентерально) не рекомендуется.

26. С чего начинать лечение больного с классическим течением остеоартрита?
Рациональный подход к лечению больного, страдающего остеоартритом, включает применение ацетаминофена по 600–1000 мг каждые 6 ч в зависимости от состояния пациента. Если эффекта не наблюдается, то необходимо назначить неацетилированные салицилаты. Салсалат или холин-магний трисалицилат используются в обычных дозах — 1000 мг 2–3 раза в день. Для контроля терапии важно следить за концентраций салицилатов в сыворотке крови. При отсутствии положительной динамики применяются НПВС короткого действия, например ибупрофен или напроксен. Сле-

дует использовать наименьшие эффективные дозы препаратов и/или назначить прием препаратов через день (по интермиттирующей схеме).

27. Существуют ли хирургические методы лечения выраженных изменений суставов при остеоартрите?

Хирургические методы лечения наиболее часто используют при остеоартрите тазобедренного и коленного суставов, реже — при остеоартрите первых пястно-запястных и первых плюснефаланговых суставов и еще реже — при поражении дистальных и проксимальных межфаланговых суставов. Примерно 50 % всех операций протезирования коленных и тазобедренных суставов выполняется по поводу остеоартрита. Исчезновение болей и восстановление функции сустава наблюдаются почти у 90 % больных, которым выполнено полное замещение сустава протезом. Частота осложнений после таких операций, требующая ревизии протеза, колеблется в широких пределах, составляя в среднем 10–30 % за 10-летний постоперационный период.

28. Перечислите показания к выполнению полного протезирования сустава при остеоартрите тазобедренного или коленного сустава.

Если у больного имеется одно или более из следующих показаний, то необходимо ставить вопрос о полном протезировании сустава.

- Выраженный болевой синдром, резистентный к медикаментозной терапии.
- Потеря подвижности в суставе.
- Невозможность подняться более чем на один этаж из-за болей.
- Невозможность стоять на месте более 20–30 мин из-за болей.
- Постоянное нарушение сна из-за болей.

29. Перечислите немедикаментозные и нехирургические методы лечения, облегчающие жизнь пациентов, страдающих остеоартритом?

Снижение избыточной массы тела
Отдых пораженных суставов
Упражнения, поддерживающие силу мышц и предотвращающие их атрофию
Использование трости, костылей, "ходунков"
Наложение повязок, лонгет (лонгеты для пястно-запястных суставов; наколенники, фиксирующие приспособления для голеностопного сустава)
Парафиновые ванночки для рук (можно делать в домашних условиях)
Шейный воротник
Тракции шейного отдела позвоночника
Местные инъекции кортикостероидов
Диатермия
Местное применение раздражающих мазей
Аппликации капсаицина на область суставов (в отличие от местнораздражающих мазей вызывает снижение концентрации субстанции P в нервных окончаниях, что приводит к уменьшению количества болевых импульсов)
Чрескожная электрическая стимуляция нервных волокон (эффективность данного метода неоднозначна, однако некоторым больным хорошо помогает)
Тепло и холод на область пораженного сустава
Обучение больного правильному образу жизни
Стельки, уменьшающие нагрузку на суставы при ходьбе
Гидротерапия

30. Какую роль в лечении остеоартрита играет лечебная физкультура?

Выполнение специально разработанного комплекса лечебной гимнастики способствует увеличению объема движений в суставе, улучшению его функции и снижению болевого синдрома. Показано, что занятия под наблюдением инструктора в тренажерном зале, в том числе и ходьбой, приводят к заметному улучшению функции сустава и уменьшению болей; улучшается самочувствие больных, повышается психологический тонус. Однако необходимо предостеречь больных от упражнений, включающих весовые нагрузки. Поднятие и ношение тяжестей ухудшает состояние суставного хряща и подлежащей кости.

Для таких пациентов необходимы упражнения с аэробных условиях, направленные на расширение объема движений в пораженных суставах, укрепление мышц, но без увеличения нагрузки весом на пораженные суставы. Очень важно подобрать индивидуальный комплекс упражнений, который соответствует возможностям больного, а также легко и с удовольствием выполняется. Лицам, страдающим остеоартритом, особенно показаны занятия плаванием. В бассейне с теплой водой пациент может выполнять различные движения в пораженных суставах, тренировать определенные группы мышц, при этом улучшается деятельность сердечно-сосудистой системы, и все это не сопровождается значительным увеличением нагрузки на суставы. Кроме того, рекомендуются езда на велосипеде, ходьба и прогулки на лыжах.

31. Какие серологические маркеры используются для диагностики остеоартрита или наблюдения за состоянием больного?

Остеоартрит характеризуется дегенеративным поражением суставного хряща с сопутствующими изменениями подлежащей костной ткани. Доказано, что определение концентрации молекул, составляющих хрящевой или костный матрикс, в сыворотке крови или синовиальной жидкости облегчает диагностику заболевания и помогает следить за динамикой заболевания. Оценивались несколько "кандидатов" на роль диагностического маркера остеоартрита, в том числе протеогликаны, протеиназы, цитокины, интерлейкины и другие молекулы — компоненты матрикса. Лучше всего на эту роль подходит кератан сульфат. У больных, страдающих остеоартритом, содержание кератан сульфата в сыворотке крови и в синовиальной жидкости выше, чем в контрольной группе. Однако у многих пациентов с остеоартритом оно такое же, как и в контрольной группе. Более того, при прогрессировании заболевания эта величина практически не меняется. По названным причинам диагностическая ценность определения концентрации перечисленных выше веществ остается неясной, хотя исследования в этой области продолжаются.

32. Каково клиническое течение остеоартрита?

Как правило, изменения суставного хряща при остеоартрите в течение многих лет не проявляются клинически. И тем не менее у большинства пациентов изменения в суставах нарастают. Скорость формирования дегенеративных изменений разная, но при появлении симптоматики заболевание, как правило, прогрессирует быстро. В очень редких случаях остеоартрит стабилизируется или даже, по неизвестным причинам, наблюдается улучшение состояния больных. Но в абсолютном большинстве случаев остеоартрит приводит к выраженным ограничениям объема движений в пораженном суставе и постепенно нарастающей инвалидизации больных. По последнему сообщению Национальной службы здоровья США, 60–80 % больных, страдающих остеоартритом, теряют способность к выполнению обычной повседневной физической нагрузки.

Избранная литература

Altman R. D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. J. Rheumatol., 18 (suppl. 27): 10, 1991.

Belhorn L. R., Hess E. V. Erosive osteoarthritis. Semin. Arthritis Rheum., 22: 298, 1993.

Bradley J. D., Brandt K. D., Katz B. P. et al. Comparison of an anti-inflammatory dose of ibuprofen and analgesic dose of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. N. Engl. J. Med., 325: 87, 1991.

Buckwalter K. A. Imaging of osteoarthritis and crystal deposition diseases. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 503, 1993.

Bunning R. D., Materson R. S. A rational program of exercise for patients with osteoarthritis. Semin. Arthritis Rheum., 21: 33, 1991.

Cushnaghan J., Dieppe P. Study of 500 patients with limb joint osteoarthritis: I. Analysis by age, sex and distribution of symptomatic joint sites. Ann. Rheum. Dis., 50: 8, 1991.

Dieppe P. Management of osteoarthritis of the hip and knee joints. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 487, 1993.

Felson D. T. Osteoarthritis. Rheum. Dis. Clin., 16: 499, 1990.

Felson D. T., Zhang U., Anthony J. M. et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women: The Framingham Study. Ann. Intern. Med., 116: 535, 1992.

Hamerman D. The biology of osteoarthritis. N. Engl. J. Med., 320: 1322, 1989.

Harris W. H., Sledge C. B. Total hip and total knee replacement. N. Engl. J. Med., 323: 725, 1990.

Lane N. E., Bloch D. A., Jones J. J. et al. Long-distance running, bone density and osteoarthritis. JAMA, 255: 1147, 1986.

Malemud C. J. Markers of osteoarthritis and cartilage research in animal models. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 494, 1993.

Puett D. W., Griffin M. R. Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. Ann. Intern. Med., 121: 133, 1994.

Resnick D., Shapiro R. F., Wiesner K. B. et al. Diffuse idiopathic skeletal hypertrophy (DISH). Semin. Arthritis Rheum., 7: 153, 1978.

ГЛАВА 56. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОСТЕЙ

Michael T. McDermott, M.D.

1. Перечислите основные компоненты костной ткани.

Кость состоит из белкового матрикса — **остеоида**, и включенных в него кристаллов **гидроксиапатита** (фосфата кальция). В костной ткани есть два вида клеток, имеющих непосредственное отношение к образованию кости: **остеокласты** — разрушители кости, и **остеобласты** — ее формирующие.

2. Что такое остеопороз?

Остеопороз — это снижение плотности костной ткани. Он может быть общим и местным. Данное состояние характеризуется повышенной склонностью к переломам.

При остеопорозе в костной ткани содержание кристаллов гидроксиапатита и остеоида снижается в пропорциональных соотношениях.

3. Какие переломы наиболее часто возникают при остеопорозе?

Для остеопороза характерны компрессионные переломы позвоночника, переломы шейки бедра и дистального метаэпифиза лучевой кости (перелом лучевой кости в типичном месте, перелом Коллиса). Однако практически могут наблюдаться переломы любых костей.

4. Перечислите основные факторы риска развития остеопороза.

Генетические факторы (наследственная предрасположенность)
Гипотрофия
Ожоги
Раннее наступление менопаузы
Гипокинезия
Дефицит кальция в организме
Курение
Избыточное употребление алкоголя (более 40 мл чистого спирта в день)
Избыточное употребление кофеина (более 2 чашек кофе в день)
Прием различных лекарственных препаратов (кортикостероиды, L-тироксин)

5. Как можно измерить плотность костной ткани?

Обычная рентгенография не позволяет с достаточной точностью оценить плотность костной ткани. Для этого используют разные методы исследования, в том числе однофотонную и двухфотонную абсорбциометрию, компьютерную томографию. Недавно был разработан новый способ — двухэнергетическая рентгеноабсорбциометрия (DEXA), который на сегодняшний день характеризуется наибольшей точностью результатов, а также пространственным разрешением изображения.

6. Как оценивать результаты анализа плотности костной ткани?

При анализе плотности ткани любого участка кости определяются три показателя: абсолютная плотность костной ткани в г/см^2, Т-показатель и Z-показатель. **Т-показатель** — это стандартное отклонение значения абсолютной плотности от среднего значения плотности костной ткани молодых людей. Если Т-показатель находится между −1 и −2,5; то это рассматривается как **остеопения**; если он меньше −2,5, то в исследуемом участке кости развился **остеопороз**. Это свидетельствует о резком повышении риска развития переломов в данной области. **Z-показатель** — это стандартное отклонение значения абсолютной плотности костной ткани пациента от среднего значения плотности костной ткани людей такого же возраста. Если Z-показатель менее −1, то предполагается наличие какого-то дополнительного фактора, помимо старения организма, вызывающего уменьшение плотности костной ткани.

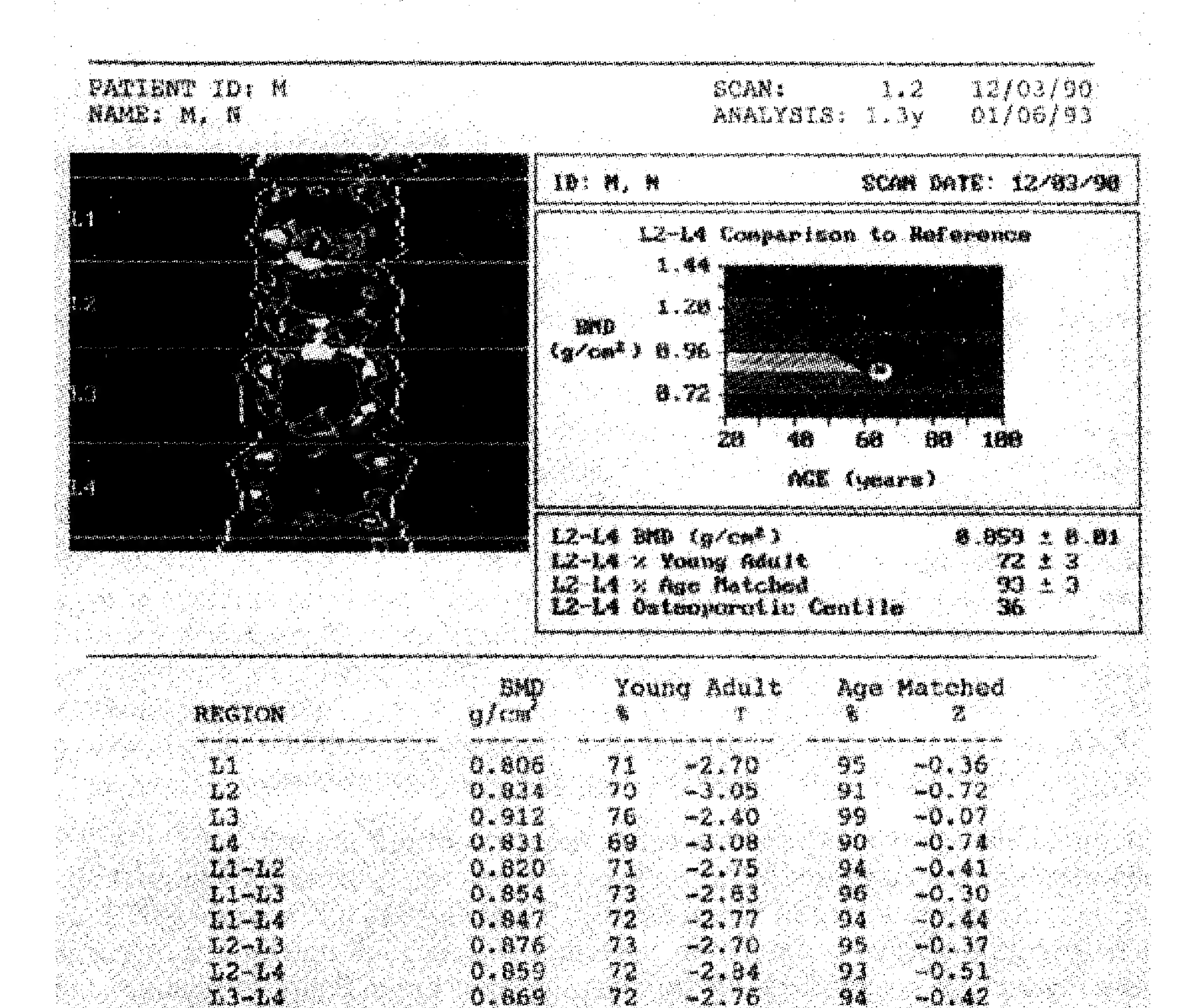
7. Какие типы строения костного вещества выявляются при определении плотности костной ткани в трех стандартных участках скелета?

Поясничные позвонки построены преимущественно из трабекулярного (губчатого) вещества; в средней части лучевой кости преобладает кортикальное (компактное) вещество, а шейка бедренной кости содержит и губчатое, и компактное вещество поровну.

8. Каковы показания к определению плотности костной ткани?

- Решение вопроса о начале или продолжении замещающей терапии эстрогенами.

- Наличие на рентгенограммах участков остеопении или деформаций позвонков.
- Различные состояния, например при проведении стероидной терапии или гиперпаратиреоз, при которых может возникнуть остеопения.



REGION	BMD g/cm²	Young Adult %	Young Adult T	Age Matched %	Age Matched Z
L1	0.806	71	-2.70	95	-0.36
L2	0.834	70	-3.05	91	-0.72
L3	0.912	76	-2.40	99	-0.07
L4	0.831	69	-3.08	90	-0.74
L1-L2	0.820	71	-2.75	94	-0.41
L1-L3	0.854	73	-2.63	96	-0.30
L1-L4	0.847	72	-2.77	94	-0.44
L2-L3	0.876	73	-2.70	95	-0.37
L2-L4	0.859	72	-2.84	93	-0.51
L3-L4	0.869	72	-2.76	94	-0.42

Результаты определения плотности костной ткани позвоночника методом DEXA. В области L_{II}–L_{IV}, исследуемой наиболее часто, плотность костной ткани составляет 0,859 г/см²; T-показатель равен –2,84; а Z-показатель равен –0,51. Очень низкий T-показатель свидетельствует о выраженном риске возникновения переломов в данной области. Относительно нормальное значение Z-показателя свидетельствует о том, что возраст и менопауза являются наиболее значимыми факторами уменьшения плотности костной ткани

9. Какие другие заболевания, помимо остеопороза, сопровождаются уменьшением плотности костной ткани?

Остеомаляция
Несовершенный остеогенез (*osteogenesis imperfecta*)
Гиперпаратиреоз
Гипертиреоз
Синдром Кушинга
Множественная миелома
Ревматоидный артрит
Почечная недостаточность
Идиопатическая гиперкальцийурия

10. Перечислите наиболее эффективные средства профилактики и лечения остеопороза.

Лечение остеопороза

ВЕЩЕСТВА, ЗАМЕДЛЯЮЩИЕ РЕЗОРБЦИЮ КОСТНОЙ ТКАНИ	ВЕЩЕСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ
Кальций	Фториды
Витамин D	Кальцитриол
Эстрогены	Андрогены
Кальцитонин	Гормоны роста
Бифосфонаты	Паратиреоидный гормон

Средства, замедляющие разрушение костной ткани, эффективны и безопасны, поэтому они широко используются для лечения и профилактики остеопороза. Средства, стимулирующие рост костной ткани, в настоящее время еще изучаются и не применяются в клинической практике (глава 89).

11. Как предупредить травмы и падения больных остеопорозом?

Основными факторами риска возникновения травм является прием седативных средств, антигипертензивных препаратов и других лекарственных средств, изменяющих психическую функцию, а также нарушающих зрение, снижающих проприоцептивную чувствительность и нарушающих функции нижних конечностей. Для уменьшения случаев травм и падений, приводящих к переломам, необходимо свести к минимуму факторы риска и убрать предметы, мешающие передвижению пациента по дому. Самые простые мероприятия — покрытие коврами гладкого пола и лестницы, своевременная уборка разбросанных по полу вещей и детских игрушек, установка перил и устройство ночного освещения.

12. Как кортикостероидные гормоны способствуют развитию остеопороза?

Кортикостероиды в дозах, превышающих физиологическую (≥ 7 мг/сут преднизолона), уменьшают всасывание кальция в кишечнике и увеличивают выведение его почками. Тем самым они напрямую снижают процессы образования костной ткани и косвенно повышают ее резорбцию, опосредованную ПТГ. Следствием такого "двойного" действия является выраженный остеопороз, формирующийся уже в течение первых 6 мес от начала гормональной терапии.

13. Можно ли предупредить развитие или излечить остеопороз при приеме кортикостероидов?

Больным, получающим терапию кортикостероидами, необходимо принимать кальций (1500 мг) и витамин D (400 ЕД) ежедневно. Если экскреция кальция с мочой превышает 300 мг/сут, целесообразно назначить тиазидовые диуретики. Сообщалось о том, что применение кальцитонина и бифосфонатов снижает или предотвращает уменьшение объема костной ткани.

14. Расскажите о метаболизме и функции витамина D в организме человека.

90 % витамина D вырабатываются в коже под воздействием солнечных лучей и только 10 % поступают с пищей. Все молекулы витамина D превращаются в печени под воздействием 25-гидроксилазы в 25-гидроксивитамин D, а затем в почках 1α-гидроксилаза превращает его в 1,25-дигидроксивитамин D, который и является наиболее активным метаболитом. Последний связывается с рецепторами витамина D в пери-

ферических тканях, выполняя разные функции, в том числе обеспечивая всасывание кальция и фосфатов в кишечнике.

15. Что такое остеомаляция?

Слово *остеомаляция* означает "мягкость костей". Данное состояние развивается в результате нарушения минерализации (отложения кристаллов гидроксиапатита) в зрелой костной ткани.

16. Что приводит к развитию остеомаляции?

Остеомаляция возникает вследствие сниженной концентрации фосфатов и кальция во внеклеточной жидкости или циркуляции в крови ингибиторов минерализации.

Основные причины развития остеомаляции

Дефицит витамина D	Гипофосфатемия
Недостаточные поступление витамина D с пищей и пребывание на солнце	Недостаточное поступление фосфатов с пищей
Нарушение всасывания в кишечнике	Прием антацидов, связывающих фосфаты
Нарушение метаболизма витамина D	Избыточная экскреция фосфатов почками
Заболевания печени	Ингибирование минерализации костной ткани
Заболевания почек	Алюминий
Прием некоторых лекарственных препаратов (противосудорожных, противотуберкулезных, кетоконазола)	Бифосфонаты
	Фториды
	Гипофосфатаземия (уменьшение содержания щелочной фосфатазы в циркулирующей крови)

17. Опишите клинические проявления остеомаляции.

Остеомаляция характеризуется болью в костях и деформациями, особенно длинных трубчатых костей и костей таза. Определяется снижение концентрации кальция и/или фосфатов в сыворотке крови, повышение активности щелочной фосфатазы и уменьшение содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови, а также снижение экскреции кальция и повышение выведения фосфатов почками. На рентгенограммах выявляются типичные для этого заболевания псевдопереломы (переломы Милькмана, зоны перестройки Лузера [Looser]), возникающие в местах пересече-



Псевдоперелом большеберцовой кости (*стрелка*) при остеомаляции

ния крупных артерий и кости. При морфологическом исследовании в этих участках наблюдается повышенное содержание остеоида, в котором практически нет кристаллов гидроксиапатита.

18. Каковы причины развития рахита?

Рахит — это заболевание детского возраста, обусловленное нарушением процессов минерализации костей скелета. Он может возникать в результате тех же причин, что приводят к развитию остеомаляции у взрослых, а также трех врожденных расстройств обмена веществ:

1. Гипофосфатемический рахит. Наследственное заболевание, чаще всего сцепленное с X-хромосомой, при котором концентрация фосфатов в сыворотке крови вследствие избыточной экскреции фосфатов в канальцах почек очень низкая, что нарушает процессы минерализации костной ткани.

2. Врожденный дефицит 1α-гидроксилазы, причиной которого является мутация гена, кодирующего этот фермент. Дефицит данного фермента, функционирующего в почках, приводит к нарушению образования 1,25-дигидроксивитамина D и, как следствие, недостаточному всасыванию кальция и фосфатов в кишечнике.

3. Врожденная резистентность к 1,25-дигидроксивитамину D (витамин D-независимый рахит), причиной которой является мутация гена, кодирующего рецептор к витамину D. При отсутствии рецептора или его дефекте нарушается всасывание кальция и фосфатов в кишечнике, опосредованное витамином D.

19. Как лечить остеомаляцию и рахит?

Лечение нарушений минерализации костной ткани

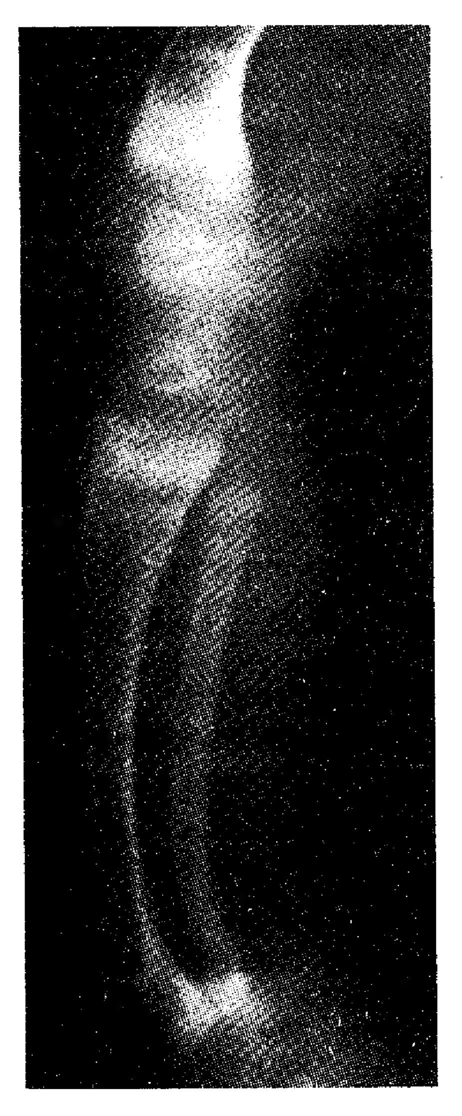
ЭТИОЛОГИЯ	ЛЕЧЕНИЕ
Недостаточность поступления витамина D с пищей	Витамин D 5000 ЕД/сут до выздоровления, далее поддерживающая доза 400 ЕД/сут
Синдром мальабсорбции	Витамин D 50 000–100 000 ЕД/сут
Заболевания почек	Витамин D 50 000–100 000 ЕД/сут *или* кальцитриол 0,25–1,0 мкг/сут
Гипофосфатемический рахит	Кальцитриол 0,25–1,0 мкг/сут и препараты фосфора внутрь
Дефицит 1α-гидроксилазы	Кальцитриол 0,25–1,0 мкг/сут и препараты фосфора внутрь
Резистентность к 1,25-дигидроксивитамину D (витамин D-независимый рахит)	Витамин D 100 000–200 000 ЕД/сут *или* кальцитриол 5–60 мкг/сут *или* внутривенное введение препаратов кальция

20. Перечислите клинические проявления рахита.

Преобладающие клинические проявления — боли в костях, деформации, а также патологические переломы, мышечная слабость и отставание в росте. Виды развивающихся деформаций костей скелета зависят от возраста пациента, в котором началось заболевание.

ПЕРВЫЙ ГОД ЖИЗНИ РЕБЕНКА	В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 1 ГОДА
Расширение швов костей черепа	Утолщения эпифизов длинных трубчатых костей
Нависание лба ("олимпийский лоб")	Дугообразные искривления длинных костей
Краниотабес (размягчение плоских костей черепа)	Саблевидные голени
Рахитические четки	*Coxa vara*
Гаррисонова борозда	*Genu valgum*
Утолщения в области запястий (рахитические "браслеты")	*Genu varum*

Изменения лабораторных показателей аналогичны таковым при остеомаляции. На рентгенограммах определяются задержка окостенения эпифизов, увеличение расстояния между зонами роста, неравномерное расширение метафизов, а также истончение кортикального слоя и редкие, с грубой структурой трабекулы в диафизах длинных костей. При морфологическом исследовании выявляется избыточное накопление остеоида с нарушением минерализации.



Изменения на рентгенограмме при рахите. Боковой снимок костей голени. Обратите внимание на утолщение эпифизов, искривление берцовых костей и остеопороз

21. Что такое гипофосфатаземия?

Это редкое врожденное заболевание, при котором наблюдается мутация гена, кодирующего изоформу щелочной фосфатазы, присутствующей в хрящевой и костной тканях. У больных обнаруживаются симптомы рахита или остеомаляции, а также очень низкая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Нарушение минерализации костной ткани связано с неспособностью к расщеплению неорганических пирофосфатов, которые замедляют процессы минерализации. Заболевание протекает тяжело и нередко приводит к смерти больного. При более легком течении гипофосфатаземия может быть относительно бессимптомна вплоть до периода взросления пациента. Эффективного лечения данного заболевания нет.

22. Что такое несовершенный остеогенез (*osteogenesis imperfecta*)?

В основе несовершенного остеогенеза лежит мутация одного или двух генов, кодирующих проколлаген I типа. При этом остеобласты вырабатывают аномальный остео-

ид, что приводит к развитию остеопороза и повышенной ломкости костей. Описаны четыре типа данного заболевания, имеющие разную степень тяжести. В действительности наблюдается процесс плавного перехода от несовершенного остеогенеза новорожденных, при котором, как правило, дети быстро погибают, до несовершенного остеогенеза взрослых, протекающего в легкой форме. Для данного заболевания характерны также голубые склеры, несовершенный дентиногенез и тугоухость. Диагноз ставится по клинической картине. Эффективного специфического лечения не существует. Лечение включает симптоматические средства, ортопедические и реабилитационные мероприятия.

23. Дайте определение остеосклероза.

Остеосклероз, или "мраморная болезнь костей",— это заболевание, возникающее вследствие нарушения функции остеокластов. В частности, развитие остеосклероза происходит у пациентов с дефектом гена, кодирующего карбоангидразу II, что приводит к дефициту данного фермента. У таких больных остеокласты неспособны полностью резорбировать костную ткань, и кости становятся плотными, обызвествленными и ломкими. Костно-мозговые пространства сужаются, и развивается панцитопения. На рентгенограмме скелета обнаруживается генерализованный остеосклероз. Выделяют злокачественную форму заболевания, которая возникает в раннем детском возрасте и, как правило, ведет к быстрой гибели больного, и форму с относительно доброкачественным течением, при которой пациенты доживают до зрелого возраста. Наиболее эффективный метод лечения детской злокачественной формы — пересадка костного мозга, содержащего нормальные остеокласты. Неплохие результаты наблюдались после введения больших доз кальцитриола.

Избранная литература

Audan M. The physiology and pathophysiology of Vitamin D. Mayo Clin. Proc., 60: 851, 1985.

Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am. J. Med., 94: 646–650, 1993.

Favlis M. J. (ed.). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. New York, Raven Press, 1993.

Grisso J. A., Kelsey J. L., Strom B. L. et al. Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. N. Engl. J. Med., 324: 1326–1331, 1991.

Johnston C. C. Jr., Slemenda C. W., Melton L. U. Clinical use of bone densitometry. N. Engl. J. Med., 324: 1105–1108, 1991.

Lukert B. P., Raisz L. G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. Ann. Intern. Med., 112: 352–364, 1990.

Manolagas S. C., Jilka R. L. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. N. Engl. J. Med., 332: 305–311, 1995.

Prince R. L., Smith M., Dick I. M. et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis: A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. N. Engl. J. Med., 325: 1189–1195, 1991.

Raisz L. G.: Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. N. Engl. J. Med., 318: 818–828, 1988.

Riggs B. L., Melton L. J. III. The prevention and treatment of osteoporosis. N. Engl. J. Med., 327: 620–627, 1992.

15 Зак. 3514

Sambrook P., Birmingham J., Kelly P. et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. N. Engl. J. Med., 328: 1747–1752, 1993.

Tinetti M. E., Speechley M., Ginter S. F. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. N. Engl. J. Med., 319: 1701–1707, 1988.

ГЛАВА 57. БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

David R. Finger, M.D.

1. Что такое болезнь Педжета?

Хотя существуют доказательства, что данным заболеванием люди страдают с доисторических времен, оно было неизвестно вплоть до XIX в., когда Джеймс Педжет (James Paget) впервые описал его и назвал деформирующим остеитом (*osteitis deformans*), считая, что в основе болезни лежит хроническое воспаление костной ткани. При болезни Педжета происходит усиленная патологическая перестройка костной ткани, которая характеризуется чередующейся сменой процессов резорбции остеокластами ткани и ее новообразования. Этот процесс ведет к формированию дезорганизованной мозаичной структуры костной ткани с участками мелкоячеистого и трабекулярного строения. Как правило, наблюдаются повышение васкуляризации пораженных участков и фиброз костного мозга.

2. Что известно о причинах развития болезни Педжета?

Многие исследователи предполагают, что болезнь Педжета развивается в результате вирусной инфекции, но эту теорию еще надо доказать. В остеокластах пораженных участков кости обнаружены внутриклеточные включения, похожие на нуклеокапсиды парамиксовирусов (РНК-содержащих вирусов). Ранее были попытки установить связь между присутствием в доме собаки и болезнью Педжета, хотя антиген вируса, вызывающего чумку у собак, был найден лишь у половины больных. В дальнейшем эта гипотеза была отвергнута.

3. Кто страдает болезнью Педжета?

Болезнью Педжета страдает преимущественно белокожее население северо-европейского происхождения. Это заболевание практически не встречается на Дальнем Востоке, в Индии, Африке и на Ближнем Востоке. В США оно в большей степени распространено на севере страны, чем на юге. Мужчины заболевают чаще, чем женщины (3 : 2).

4. Насколько распространено данное заболевание?

Начиная с 50-летнего возраста, заболеваемость удваивается каждые 10 лет, достигая почти 90 % к 90-летнему возрасту. Распространенность болезни составляет 5 % в Англии и 1–3 % в США.

5. Является ли болезнь Педжета генетически детерминированной патологией?

Болезнь Педжета у родственников больного встречается в 7 раз чаще, чем в контрольной группе. Риск развития заболевания еще более повышается, если у родствен-

ника заболевание проявилось в раннем возрасте или оно тяжело протекает. Четкой связи с антигенами группы HLA не выявлено.

6. Опишите клинические проявления данного заболевания.

Самым частым проявлением болезни Педжета является **боль** (80 % случаев), хотя только у $^1/_3$ пациентов заболевание протекает с клинической симптоматикой. Второй по частоте симптом заболевания — **боль в суставах**, обычно в коленных, тазобедренных или позвоночнике. Характерна **гипертермия мягких тканей** над пораженными участками кости, обусловленная ее повышенной васкуляризацией. В далеко зашедших случаях развиваются **деформации костей**, в том числе утолщение костей черепа и дугообразное искривление костей голени. Наблюдается склонность к **патологическим (спонтанным) переломам**, чаще всего происходят переломы бедренной, большеберцовой, плечевой костей и предплечья.

7. Какие кости скелета поражаются наиболее часто?

Изменения при болезни Педжета могут развиваться в одной или нескольких костях скелета (монооссальная и полиоссальная формы) соответственно в 20 % и 80 % случаев, при этом поражение способно затронуть любую кость. Наиболее частая локализация процесса при монооссальной форме — большеберцовые и подвздошные кости. В целом чаще всего поражаются (в убывающем порядке) кости таза, поясничный отдел позвоночника, бедренная кость, грудной отдел позвоночника, крестец, кости черепа, большеберцовая и плечевая кости.

8. Перечислите осложнения болезни Педжета.

Костные

Боли в костях

Деформации костей и суставов (дугообразные искривления, нависание лба)

Переломы

Неврологические

Тугоухость (вследствие оссификации сухожилия стремечка или сдавления слухового нерва)

Сдавление нервов (черепных нервов, корешков спинно-мозговых нервов)

Сдавление спинного мозга

Нарушение анатомо-топографических соотношений между костями черепа и головным мозгом (например, базилярная импрессия — верхний отдел позвоночника смещает кверху скат основания черепа)

Головные боли

Инсульты (в результате сдавления кровеносных сосудов)

Сосудистые

Гипертермия

Феномен "обкрадывания" (наружная сонная артерия питает кровью ткани черепа, в результате чего мозг не получает оксигенированную кровь в нужном количестве; клинически у больного развиваются сонливость и апатия)

Со стороны сердца

Увеличение сердечного выброса

Застойная сердечная недостаточность

Артериальная гипертензия

Увеличение размеров сердца

Стенокардия

Развитие опухолей
Остеогенная саркома (0,2–1,0 %)
Фибросаркома
Доброкачественные гигантоклеточные опухоли
Нарушения обмена веществ
Гиперкальциемия
Гиперкальцийурия
Нефрокальциноз

9. Как диагностируют болезнь Педжета?

У больных с бессимптомным течением обращает на себя внимание повышение активности щелочной фосфатазы в крови или типичные для данного заболевания изменения на рентгенограмме, выявляемые при обследовании пациента по поводу каких-либо других жалоб.

10. Какие изменения лабораторных показателей наблюдаются при болезни Педжета?

Болезнь Педжета характеризуется усиленной перестройкой костной ткани, при этом процессы резорбции и новообразования кости протекают параллельно. Для диагностики заболевания используются биохимические маркеры обоих процессов, однако наиболее показательным является повышение активности **щелочной фосфатазы в сыворотке крови**. Высокие концентрации диагностических маркеров определяются при поражении костей черепа и повышении сердечного выброса, в то время как при локализации процесса в других костях (таза, крестце, поясничном отделе позвоночника, головке бедренной кости) они, как правило, меньше. Щелочная фосфатаза и **остеокальцин** (менее достоверный показатель активности заболевания) являются маркерами процессов новообразования костной ткани. По их концентрации можно судить о тяжести заболевания и степени активности патологических процессов. О резорбции костной ткани свидетельствует повышенное выведение **гидроксипролина и пиридинолина** с мочой, что также характерно для данного заболевания. Иногда наблюдается гиперкальциемия, особенно при возникновении переломов или в период длительной иммобилизации.

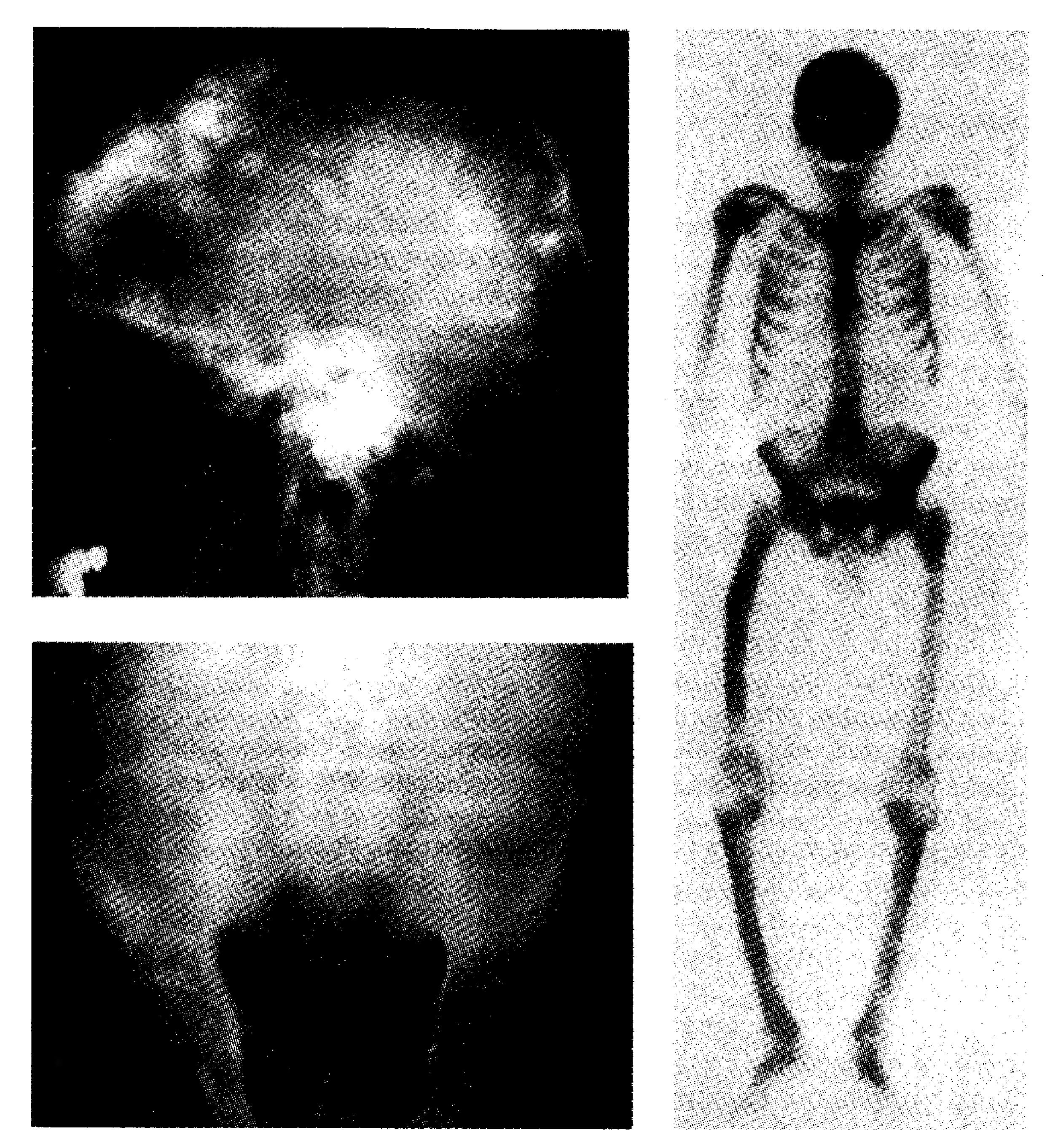
11. Каковы характерные изменения, выявляемые на рентгенограммах и сцинтиграммах?

Для диагностики, оценки распространенности патологических процессов и тяжести поражения можно использовать как рентгенографию, так и сцинтиграфию костей скелета с технецием (^{99m}Tc-бифосфонат); однако результаты данных методов исследования будут немного отличаться друг от друга. Примерно 12 % повреждений, видимых на сцинтиграммах, не определяются при рентгенографическом исследовании, и наоборот, примерно 6 % повреждений, выявляемых на рентгенограммах, отсутствуют на сцинтиграммах.

На **рентгенограммах костей скелета** обнаруживаются признаки остеолиза, новообразования костной ткани или сочетанные повреждения. Типично утолщение как кортикального слоя, так и прилежащих трабекул. Края диафизов длинных трубчатых костей остеолитически изменены, шероховаты (симптом "листа травы"). Выраженное утолщение трабекул в области соединений подвздошной и лонной, подвздошной и седалищной костей со стороны внутренней поверхности таза определяется как рентгенологический симптом "полей шляпы" или "тазового коль-

ца" (см. рисунок). Участки избыточного разрушения костного вещества в костях черепа создают рентгенологическую картину "очагового" или "хлопьевидного" остеопороза (*osteoporosis circumscripta*). Остеолитические изменения прогрессируют медленно, обычно не превышая 1 см/год.

Для болезни Педжета характерно формирование зон повышенного захвата радиоактивного вещества при **сцинтиграфии** (см. рисунок). Сцинтиграфия скелета используется для оценки распространенности поражения и эффекта проводимого лечения. При этом заболевании в процесс не вовлекаются прилежащие кости и нет "метастазирования " в отдаленные зоны скелета.



На рентгенограмме черепа определяются утолщение костей свода черепа, а также участки уплотнения и разрежения (остеопении) костной ткани (симптом "ватных шариков"). На рентгенограмме таза наблюдаются груботрабекулярная перестройка костной структуры справа, участки склероза и утолщение кортикального слоя, в том числе и гребешковой (безымянной) линии. На обзорной сцинтиграмме всего тела определяется повышенное накопление радиоизотопа в костях черепа, таза, поясничного отдела позвоночника, бедренных костях (обратите внимание на дугообразное искривление правой бедренной кости), большеберцовых костях, лопатках и проксимальных отделах плечевых костей

12. С какими заболеваниями приходится дифференцировать болезнь Педжета?

Изменения в позвонках при болезни Педжета схожи с таковыми при лимфоме или метастазах злокачественной опухоли, особенно аденокарциномы предстательной железы. Однако для болезни Педжета характерно увеличение пораженных позвонков в размерах. При локализации процесса в других костях скелета главными отличиями данного заболевания является утолщение кортикального слоя и прилежащих трабекул (груботрабекулярная перестройка костной структуры). При болезни Педжета наблюдается переход от остеолиза к склерозированию костной ткани, что также позволяет отличить ее от метастатических поражений. Очаги повышенного накопления радиоизотопного препарата на сцинтиграмме появляются при многих заболеваниях, в том числе остеомиелите, артрите, метастазах и переломах.

13. Каковы патоморфологические изменения в костной ткани при болезни Педжета?

На ранних стадиях болезни Педжета происходит резорбция костной ткани многочисленными гигантскими многоядерными остеокластами. Как правило, разрушение костной ткани сопровождается разрастанием сосудов и фиброзом костного мозга. Процессы резорбции сменяются процессами новообразования костной ткани, но замещение дефектов происходит хаотично, участки с трабекулярным и мелкоячеистым строением чередуются, и в результате формируется своеобразная, типичная для болезни Педжета, мозаичная структура костной ткани.

14. Перечислите показания к лечению при болезни Педжета.

Поражение костей черепа, тел позвонков, длинных трубчатых костей и костей таза вблизи вертлужной впадины

Тугоухость

Неврологические осложнения

Застойная сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом

Боли, обездвиживающие больного

Прогрессирующие деформации костей скелета

Гиперкальциемия, как правило при длительной иммобилизации

Плановое хирургическое вмешательство на пораженной кости

15. Назовите методы лечения при болезни Педжета.

Из медикаментозных средств с успехом применяются НПВС, кальцитонин, бифосфонаты, митрамицин. В некоторых случаях требуется **хирургическое вмешательство**, например при сдавлении нервов или для увеличения подвижности в суставе. **НПВС** применяются для купирования болевого синдрома, часто связанного с остеоартритом, который, в свою очередь, развивается при локализации поражения костной ткани вблизи суставов. Специфичное лечение болезни Педжета начинают с использования **кальцитонина** и **бифосфонатов**, так как **митрамицин** оказывает токсическое побочное действие. Эти препараты подавляют активность патологически измененных остеокластов. Как правило, специфическая терапия болезни Педжета начинается с назначения **этидроната**, так как этот препарат предназначен для приема внутрь, хорошо переносится больными и очень эффективен. **Кальцитонин** применяется в случаях, когда выражены процессы остеолиза, или патологический процесс локализуется в костях, несущих нагрузку весом, или пациент жалуется на сильные боли, или присутствует неврологическая симптоматика.

16. Что известно о применении бифосфонатов в лечении болезни Педжета.
Этидронат относится к бифосфонатам первого поколения. На сегодняшний день это единственный препарат данной группы, разрешенный к использованию в США. Он выпускается в таблетках по 200 мг и 400 мг и применяется в дозе 5–10 мг/кг/сут. Примерно у $^2/_3$ больных на фоне приема препарата отмечается улучшение состояния, а концентрации биохимических маркеров уменьшаются в два раза. Этидронат также подавляет процессы образования костной ткани, поэтому его следует принимать в течение 6 мес. с последующим 6-месячным перерывом. У некоторых больных отмечается парадоксальное нарастание болевого синдрома на фоне лечения с развитием очаговой или генерализованной остеомаляции. **Памидронат** — новый препарат второго поколения бифосфонатов, предназначенный для парентерального введения. Он не влияет на минерализацию новообразованной костной ткани и также дает хороший эффект. К побочным действиям этих препаратов относятся субфебрилитет, транзиторная лейкопения, гриппоподобные симптомы и раздражение ЖКТ.

17. Расскажите о применении кальцитонина в лечении болезни Педжета.
Кальцитонин был первым средством, успешно применявшимся в лечении болезни Педжета. Существуют препараты кальцитонина лосося и человека для парентерального введения. Разработаны аэрозольные формы для интраназального введения, но они пока не получили широкого распространения. Кальцитонин назначается подкожно в дозе 100 МЕ ежедневно до получения клинического улучшения и снижения биохимических показателей; далее доза уменьшается до 50–100 ЕМ через день или 3 раза в неделю. Примерно у 20 % больных введение кальцитонина сопровождается приливами крови к лицу, тошнотой и транзиторной гипокальциемией. Если начинать лечение с малых доз (25–50 МЕ), постепенно увеличивая дозу каждые 1–2 нед, то удается избежать появления данных побочных эффектов. Симптомы болезни Педжета купируются через несколько недель от начала лечения, однако при прекращении введения препарата рецидивируют. Более чем у 25 % больных отмечается "феномен плато" в результате выработки нейтрализующих антител к кальцитонину лосося. В этом случае эффективна замена препарата на человеческий кальцитонин.

18. Можно ли полностью вылечить больного, страдающего болезнью Педжета?
Существует много сообщений о продолжительных ремиссиях после курса эффективного лечения болезни Педжета. Некоторые исследователи полагают, что применение длительной антирезорбтивной терапии, приводящей к подавлению функции многоядерных остеокластов, позволяет предотвратить также появление новых патологически измененных клеток. В результате происходит постепенная гибель многоядерных остеокластов (зараженных парамиксовирусами, по мнению некоторых авторов) без образования новых пораженных клеток. Это приводит к длительной ремиссии заболевания или даже, возможно, к полному излечению от болезни Педжета.

Избранная литература

Bone H. G., Kieerekoper M. Paget's disease of bone. J. Clin. Endocrinol. Metab., 75: 1179–1182, 1992.

Burckhardt P. Biochemical and scintigraphic assessment of Paget's disease. Semin. Arthritis Rheum., 23: 237–239, 1994.

Franck W. A., Bress N. M., Singer F. R., Krane S. M. Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone. Am. J. Med., 56: 592–603, 1974.

Gallacher S. J. Paget's disease of bone. Curr. Opin. Rheum., 5: 351–356, 1993.

Gordon M. T., Mee A. P., Sharpe P. T. Paramyxoviruses in Paget's disease. Semin. Arthritis Rheum., 23: 232–234, 1994.

Guyer P. B., Chamberlain A. T. Paget's disease of bone in two American cities. B. M. J., 280: 985, 1980.

Hahn T. J. Metabolic bone disease. In: Kelly W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia., W. B. Saunders, 1993, 1619–1621.

Nagant de Deuxchaisnes C. Paget's disease of bone. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. St. Louis, Mosby, 1994, 7: 39.1–39.6.

Nagant de Deuxchaisnes C., Krane S. M. Paget's disease of bone: Clinical and metabolic observations. Medicine, 43: 233–266, 1964.

Siris E. S. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. Semin. Arthritis Rheum., 23: 222–225, 1994.

Siris E. S. Paget's disease of bone. In: Favus M. J. (ed.). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 2nd ed. New York, Raven Press, 1993, 375–384.

ГЛАВА 58. ОСТЕОНЕКРОЗ

Robert T. Spencer, M.D.

1. Перечислите синонимы термина "остеонекроз".

Бессосудистый некроз, асептический некроз, ишемический некроз.

2. Дайте определение остеонекроза.

Остеонекроз — это гибель от ишемии клеток костной ткани (остеоцитов) и клеток костного мозга, находящихся в данном участке кости. Хотя повреждающие факторы, приводящие к ишемии, могут быть разными, клинические проявления одинаковы.

3. Какие участки скелета наиболее предрасположены к развитию остеонекроза?

Кости наиболее уязвимы в участках, имеющих постоянный объем кровоснабжения и ограниченные возможности развития коллатерального кровообращения. Как правило, эти участки покрыты суставным хрящом. Чаще всего наблюдается поражение **головки бедренной кости**.

Наиболее предрасположены к развитию остеонекроза:

- головка бедренной кости;
- головка плечевой кости;
- мыщелки бедренной кости;
- проксимальный эпифиз большеберцовой кости;
- кости запястья (ладьевидная, полулунная);
- таранная кость;
- ладьевидная кость предплюсны;
- плюсневые кости.

4. Расскажите об этиологии данного заболевания.

Механизм развития остеонекроза легче всего объяснить на примере травматического разрыва артерии, питающей кость. Кроме травматического повреждения, существует множество других патологических процессов, способных вызвать нарушение кровоснабжения участка кости и, как следствие, ишемию. К ним относятся: сдавление сосуда (в результате гипертрофии или метастатической инфильтрации костного мозга, повышения внутрикостного давления), тромбозы, эмболии (жировые эмболы, тромбы, серповидно-клеточные эритроциты, пузырьки газа [азота]), микротрещины костной ткани и цитотоксические повреждения сосудистой стенки.

Один и тот же этиологический фактор теоретически может быть следствием разных заболеваний; например, жировая эмболия возникает из-за жировой дистрофии печени (а она также имеет свою причину), гиперлипидемии (особенно II и IV типов) и повреждения желтого костного мозга (переломы диафизов длинных трубчатых костей). К патологическим процессам, которые вносят свой вклад в развитие остеонекроза, относят злоупотребление алкоголем, отравление четыреххлористым углеродом, сахарный диабет, гиперкортицизм, гиперлипидемии, кессонную болезнь, беременность, прием оральных контрацептивов, гемоглобинопатии и переломы длинных трубчатых костей.

5. Какие процессы определяют развитие и течение остеонекроза?

Состояния и заболевания, играющие важную роль в развитии и течении остеонекроза

Не связанные с травмой
- Подросткового и юношеского возраста
  - Смещение головки бедренной кости
  - Болезнь Легг–Кальве–Пертеса
- Зрелого возраста
  - Прием кортикостероидных гормонов
  - Болезнь Кушинга
  - Злоупотребление алкоголем
  - Сахарный диабет
  - Гиперлипидемия
  - Панкреатит
  - Беременность
  - Прием оральных контрацептивов
  - СКВ и другие заболевания соединительной ткани
  - Состояние после пересадки почки
  - Серповидно-клеточная анемия
  - Гемоглобинопатии
  - Кессонная болезнь (болезнь декомпрессии)
  - Болезнь Гоше
  - Состояние после рентгенотерапии
  - Отравление четыреххлористым углеродом
  - Опухолевая инфильтрация костного мозга
  - Артериосклероз (и другие окклюзионные заболевания сосудов)

Травмы
- Перелом шейки бедренной кости
- Вывих или перелом со смещением головки бедренной кости
- Повреждение тазобедренного сустава (не вывих и не перелом)
- Операции на тазобедренном суставе

6. Опишите патогенетические механизмы остеонекроза.

Этиологические факторы либо непосредственно препятствуют кровотоку в сосуде, питающем кость, либо запускают каскад реакций, приводящих к тромбозу сосудов. Гистологически установлено, что результатом воздействия многих повреждающих факторов является местное усиление внутрисосудистого тромбообразования, что в свою очередь и приводит к ишемии тканей. В итоге происходит гибель клеток губчатого вещества кости и костного мозга. Некроз субхондрального слоя костной ткани может сопровождаться деформацией суставной поверхности, ее уплощением, что осложняет течение заболевания.

Самый ранний симптом остеонекроза — боль. Она иногда появляется еще до развития изменений на рентгенограмме. Боль возникает в результате повышения внутрикостного давления, поэтому вмешательство с целью декомпрессии снимает болевой синдром. В некоторых случаях клиническая симптоматика появляется только на поздних стадиях заболевания, когда происходит уплощение суставной поверхности и развиваются вторичные дегенеративные изменения. Если же зона инфаркта настолько мала, что не приводит к деформации суставной поверхности, то клинических проявлений может не быть совсем. У таких больных на рентгенограммах видны участки склероза, которые называются "костными островками", или "инфарктами кости".

7. Каковы клинические проявления остеонекроза?

Клинические проявления остеонекроза неспецифичны. **Появление болей** заставляет пациентов обратиться к врачу. Наиболее часто поражается тазобедренный сустав. Боль при этом односторонняя и локализуется в паху, ягодице, на внутренней поверхности бедра и коленного сустава. Иногда боль в области колена бывает единственной жалобой больного на поздней стадии остеонекроза. Как правило, утренняя скованность не отмечается или она кратковременна (менее 1 ч), что отличает остеонекроз от воспалительных моноартритов. Хотя совершение движений иногда сопровождается дискомфортными ощущениями, до развития вторичных дегенеративных изменений их объем остается прежним. Все эти проявления встречаются и при других патологических процессах, но все же, обследуя больного, имеющего определенную предрасположенность (например недавно полученная травма, прием высоких доз кортикостероидов), следует рассматривать возможность развития остеонекроза.

8. Какова эпидемиология остеонекроза?

- В США каждый год регистрируется примерно 15 000 новых случаев остеонекроза.
- Более чем в 50 % случаев остеонекроз, не связанный с предшествующей травмой, развивается у людей, злоупотребляющих алкоголем или принимающих кортикостероиды. Более чем в 40 % — фактор риска неизвестен (идиопатический остеонекроз).
- Мужчины болеют значительно чаще женщин (соотношение составляет приблизительно 8 : 1); возможно, это связано с большей частотой их травмирования.
- Большинство случаев остеонекроза наблюдается в возрастной группе младше 50 лет. Исключение составляет остеонекроз коленного сустава (мыщелков бедра, проксимального эпифиза большеберцовой кости), который чаще развивается у женщин старше 50 лет (соотношение Ж : М составляет примерно 3 : 1).

9. Какова роль рентгенографического исследования в диагностике остеонекроза?

На ранних стадиях заболевания изменений на рентгенограммах нет. Позже в ишемизированном участке кости развивается остеопороз. Со временем, когда начина-

ют срабатывать механизмы восстановления костной ткани, наблюдается пестрая рентгенологическая картина пораженной области с чередованием "кист" (участков резорбции некротической ткани) и участков склероза (новообразованной костной ткани).

Разрушение губчатого костного вещества в субхондральной зоне на ранних стадиях остеонекроза приводит к его спадению. На рентгенограмме появляется патогномоничный для данного процесса участок просветления, который часто еще называют **симптомом полулуния** (см. рисунок). Однажды начавшись, спадение костной ткани прогрессирует, и оно является самым ранним и необратимым повреждением при остеонекрозе. Как только возникает уплощение и деформация суставного хряща, присоединяются вторичные дегенеративные изменения, что приводит к сужению суставной щели и вторичному поражению костей, образующих данный сустав (например, вертлужной впадины при остеонекрозе головки бедренной кости).



Рентгенограмма тазобедренного сустава, на которой определяется симптом полулуния (*стрелка*) при остеонекрозе

10. Какова роль сцинтиграфии костной ткани в диагностике остеонекроза?

Этот метод исследования гораздо более чувствителен, чем рентгенография. Он позволяет поставить диагноз остеонекроза на ранних стадиях, когда еще удается вылечить больного. Однако зоны повышенного накопления радиопрепарата ("горячие" очаги), часто наблюдаемые при остеонекрозе, неспецифичны. Высокоспецифичным признаком для остеонекроза является обнаружение в пораженной области как "холодных" (зоны некроза), так и "горячих"очагов (повреждение по типу "горячо–холодно"). В целом сцинтиграфия костной ткани в диагностике остеонекроза сейчас применяется редко. Ей на смену пришел метод магнитно-резонансной томографии, характеризующийся высокой чувствительностью и диагностической ценностью.

11. Оцените значение магнитно-резонансной томографии в диагностике остеонекроза.

По сравнению с другими диагностическими методами исследования МРТ характеризуется самой высокой чувствительностью и достоверностью получаемого изображения. Ее использование позволяет отказаться от инвазивной диагностики (биопсия) или измерения внутрикостного давления. Чувствительность и достоверность изображения, получаемого при МРТ, составляет более 95 %.



МРТ тазобедренных суставов при остеонекрозе. В головках бедренных костей определяются участки некроза костной ткани (*стрелки*)

Характерным признаком остеонекроза является участок или **линия**, на которой определяется **укорочение сигнала** как на T1-, так и на T2-томограммах. Этот участок соответствует границе между живой, регенерирующей костной тканью и зоной некротических изменений.

12. Как часто возникает двустороннее поражение при остеонекрозе?

В тазобедренных суставах двустороннее поражение встречается в 50–90 % случаев (по данным МРТ). Предполагают, что при поражении головки плечевой кости и костей, образующих коленный сустав, двусторонний остеонекроз возникает с той же частотой.

13. Опишите стадии изменений, выявляемых при остеонекрозе головки бедренной кости.

Стадии течения остеонекроза головки бедренной кости

СТАДИЯ	ИЗМЕНЕНИЯ НА РЕНТГЕНОГРАММЕ	МРТ/СЦИНТИГРАФИЯ
0	Норма	Норма
I	Норма	Патология
II	Остеопения, остеосклероз, образование "кист"	Патология
III	Спадение субхондрального слоя костной ткани (симптом "полулуния") без уплощения суставной поверхности	Патология
IV	Уплощение суставного хряща без сужения суставной щели	Патология
V	Уплощение суставного хряща, сужение суставной щели и/или поражение вертлужной впадины	Патология
VI	Поздние дегенеративные изменения	Патология

14. Можно ли предупредить развитие остеонекроза?

Да. На некоторые факторы риска, предрасполагающие к развитию остеонекроза, можно повлиять. Например, снизить дозу приема стероидных гормонов; уменьшить прием алкоголя, скорость декомпрессии; а также контролировать течение диабета и гиперлипидемии. Так, подавляющее большинство случаев развития остеонекроза при лечении кортикостероидами наблюдается у больных, принимающих их в дозе, эквивалентной ≥ 20 мг преднизолона в день. Пациентам, страдающим ревматоидным

артритом, практически не назначается преднизолон в дозах, превышающих 10–15 мг/сут, и остеонекроз у них развивается редко. И наоборот, более чем у 50 % больных СКВ, которых лечат более высокими дозами стероидов, обнаруживается остеонекроз разной степени тяжести.

15. Расскажите о медикаментозном лечении остеонекроза.

Основной целью лечения остеонекроза является предупреждение спадения костной ткани и деформации суставной поверхности. Поэтому эффективность терапии полностью зависит от сроков диагностики заболевания (лучше на II стадии и выше). К сожалению, лечебные мероприятия ограничиваются **прекращением нагрузки на пораженную ногу** на период 4–8 нед и назначением **аналгетиков** для купирования болевого синдрома. Имеются сообщения о хороших результатах применения импульсной электромагнитной терапии, но данный метод пока находится в стадии изучения.

16. Каковы хирургические методы лечения остеонекроза?

На ранних обратимых стадиях остеонекроза хирургические манипуляции проводятся с целью предотвращения прогрессирования процесса. Из оперативных методов лечения наиболее изучена и чаще всего применяется **декомпрессия головки бедренной кости**. Обоснованием к проведению такой операции является тот факт, что при уменьшении внутрикостного давления улучшается кровоснабжение пораженного участка кости, что предотвращает прогрессирование патологического процесса. Данные нескольких исследований, в которых сравнивались результаты лечения больных методом декомпрессии и консервативной терапии, продемонстрировали эффективность оперативного лечения, причем частота выздоровления колеблется в пределах 33–100 %. Поскольку ни один другой способ оперативного лечения остеонекроза не освоен лучше, декомпрессия головки бедренной кости является методом выбора, если требуется оперативное вмешательство.

В поздних необратимых стадиях остеонекроза (особенно с IV по VI) целью хирургического вмешательства являются восстановление функции сустава и уменьшение болевого синдрома. **Полное эндопротезирование тазобедренного сустава** эффективно и навсегда решает поставленные задачи. Этот метод оперативного лечения заменил собой все ранее проводившиеся операции, преследующие те же цели.

Избранная литература

Chang C. C., Greenspan A., Gershwin M. E. Osteonecrosis: current perspectives on pathogenesis and treatment. Semin. Arthritis Rheum., 23: 47, 1993.

Jones J. P. Osteonecrosis. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

Mazières B. Regional bone diseases: Osteonecrosis. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994.

Resnick D., Niwayama G., Sweet D. E., Madewell J. E. Osteonecrosis. In: Resnick D. (ed.). Bone and Joint Imaging. Philadelphia, W. B. Saunders, 1989.

Steinberg M. E., Steinberg D. R. Osteonecrosis. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

X. Наследственные и врожденные нарушения метаболизма при ревматических синдромах

Закон наследования объясняет, почему во всем что есть в вашем ребенке плохого, виноват другой родитель.
Неизвестный автор

ГЛАВА 59. ВРОЖДЕННЫЕ КОЛЛАГЕНОЗЫ

John Keith Jenkins, M.D.

1. Какие основные типы коллагена присущи человеческому организму? В каких органах и тканях они находятся?

Коллаген I типа составляет 60–90 % сухой массы кожи, связок и деминерализованной кости. Коллаген II типа составляет > 50 % сухой массы суставных хрящей; содержится в значительном количестве в стекловидном теле, пульпозном ядре позвоночника, хрящах носа и ушных раковин. III тип коллагена обнаруживают в кровеносных сосудах и тканях, в которых есть I тип коллагена (за исключением кости). IV тип встречается в большинстве видов базальных мембран. VII тип является также коллагеном базальных мембран и присутствует в коже.

2. Опишите основные черты синтеза коллагена.

Синтез коллагена — сложный процесс, который происходит при нормальной экспрессии генов, отвечающих за его синтез. Молекулы его должны выполнять определенные функции. Ядрообразующий рост нового коллагенового волокна требует не только правильной первичной структуры, но и посттрансляционных изменений молекул проколлагена. Например, коллаген I типа образован из двух молекул проколлагена I типа α_1-цепи и одной молекулы I типа α_2-цепи. Три цепи соединяются вместе с одного конца, образуя тройную спираль (ядрообразующий рост) после соответствующего посттрансляционного изменения пролиновых остатков. Четыре фибриллы соединяются между собой в шахматном порядке и формируют большое волокно.

3. Каким образом аномалии синтеза коллагена приводят к клиническим проявлениям болезни?

1. При мутациях генов, отвечающих за синтез коллагена, образуется аномальный тип коллагена. Наличие этого аномального коллагена в органе приводит к его поражению.

2. Мутации, которые только снижают продукцию определенного типа коллагена, сопровождаются менее выраженными клиническими формами поражения (фенотипами), чем те мутации, которые вызывают высокий уровень экспрессии структурно аномальных типов коллагена.

3. Принцип ядрообразующего роста объясняет, почему наличие структурно аномальных молекул коллагена приводит к выраженным и потенциально летальным клиническим исходам.

4. Разнообразные замены аминокислотных остатков в одних и тех же генах коллагена способны нарушать функции молекул и вызывать не одинаковые, но перекрывающиеся клинические синдромы.

4. Что такое *osteogenesis imperfecta*? Какие органы при этом поражаются и почему?

Osteogenesis imperfecta (OI) — заболевание, известное также под названием "врожденная ломкость костей". В действительности это группа заболеваний со схожими клиническими проявлениями (хрупкие кости и голубые склеры) различной степени тяжести, с предположительно одной этиологией, но разными типами наследования. В последних исследованиях получены удивительные результаты, свидетельствующие, что более чем у 90 % всех больных OI наблюдаются мутации в одном из двух генов, кодирующих продукцию коллагена I типа. Эти аномалии коллагена вызывают остеопению и хрупкость кости и, как следствие, частые переломы. Склера при снижении содержания в ней коллагена приобретает голубоватый оттенок, поскольку через нее просвечивают внутренние среды глаза.

5. Мутации в гене коллагена I типа приводят к хрупкости кости. Имеются ли дефекты молекулы коллагена при остеопорозе?

Недавно установлено, что дефекты молекулы коллагена являются причиной некоторых форм семейного остеопороза в Европе и США. Некоторые исследователи полагают, что женщины группы риска по остеопорозу могут иметь пока не идентифицированную аномалию коллагена, которая предрасполагает к возникновению остеопороза "недоношенных".

6. Почему дефект коллагена I типа приводит к возникновению болезни хрупкости кости у одного пациента и семейному остеопорозу у другого?

Коллаген — сложная молекула, содержащая множество доменов с различной функцией. Клинические проявления аномалий молекулы изменяются в зависимости от нарушенной структуры или функции. В последние годы обнаружились частичные совпадения в клинических картинах нетяжелой формы *osteogenesis imperfecta* и синдромов остеопороза, а также между *osteogenesis imperfecta* и синдромами Элерса–Данлоса. Идентификация молекулярного дефекта определенного типа коллагена не обязательно приводит к постановке точного клинического диагноза. Эти заболевания подтверждают правило Орвеллиана (Orwellian) — некоторые типы коллагена больше похожи друг на друга, чем другие. Первое следствие этого правила — необходимо изучать клинические синдромы заболевания.

7. Что такое классификация Силленса (Sillence) *osteogenesis imperfecta*?

Согласно классификации Силленса, клинические виды *osteogenesis imperfecta* сгруппированы в четыре категории по степени тяжести. Множество мутаций могут лежать в основе каждой категории этой классификации.

Тип I OI (легкий). У больных отмечается хрупкость костей с умеренным количеством переломов (приводящих к червеобразному искривлению длинных трубчатых костей), голубые склеры и малый рост.

Тип II OI (обычно летальный). У больных отмечают множество переломов еще внутриутробно. Высокая внутриутробная смертность или смертность в периоде новорожденности.

Тип III OI (тяжелый, деформирующий). У больных отмечают многочисленные деформации скелета, ломкость костей, сколиоз и разболтанность суставов с большим количеством переломов. Склеры пациентов серые или голубые, плотность костной ткани снижается (остеопения). Обычно больные не наблюдаются и лечатся стационарно.

Тип IV OI (средней степени тяжести). У больных этой группы также отмечается большое число переломов, червеобразное искривление длинных трубчатых костей, нормальные (белые) или серые склеры, снижение плотности костной ткани и деформация костей; они могут наблюдаться и лечиться амбулаторно.

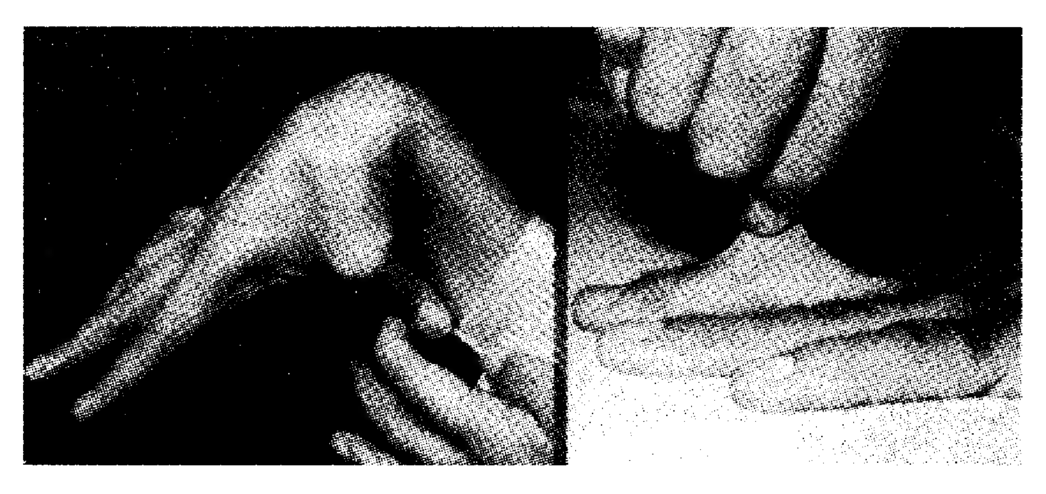
Тип III OI наследуется аутосомно-рецессивно, типы I, II и IV — аутосомно-доминантно. Аномалии тканей зубов отмечаются при I, III, IV типах, глухота — при I и IV.

8. Опишите клинические проявления синдромов Элерса–Данлоса.

Синдромами Элерса–Данлоса называют группу редких заболеваний, поражающих суставы и кожу, характеризующихся **повышенной амплитудой движений** в суставах, **повышенной ранимостью** и **"сверхрастяжимостью" кожи**. Отмечаются в зависимости от типа синдрома большие различия в степени поражения суставов, кожи и внутренних органов. Выделяют тип I (*gravis*) и тип II (*mitis*) по характерным поражениям кожи и суставов.

9. Каково значение повышенной амплитуды движений в суставах и "сверхрастяжимости" кожи?

Повышенная амплитуда движений в суставах уменьшает стабильность сустава и увеличивает частоту вывихов. Разболтанность суставов выражается в виде врожденного вывиха бедра и привычных вывихов в дальнейшей жизни. При рецидивирующих вывихах сустава и кровотечении в его полость может возникнуть гемартроз. Кожа таких больных плохо заживает при мелких ранениях, и из-за ее непрочности происходит прорезывание хирургических швов.



Больной с синдромом Элерса–Данлоса демонстрирует переразгибание суставов и сверхрастяжимость кожи. (Из: Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Rheumatology, 1991; с разрешения.)

10. Как наследуется синдром Элерса–Данлоса?

Генетический дефект известен только при нескольких типах этого синдрома. В большинстве случаев наследование происходит по аутосомно-доминантному типу и сопровождается уменьшением количества или, иногда, изменением структуры коллагена. Исключение составляет тип VI синдрома Элерса–Данлоса (окулосколиотический), при котором дефект лизилгидроксилазы наследуется рецессивно.

Этот витамин С-зависимый фермент необходим для образования гидроксилизина, который участвует в формировании перекрестносвязанного коллагена. Кроме разболтанности суставов и "сверхрастяжимости" кожи при этом типе заболевания обнаруживаются сколиоз и грыжа глазного яблока, хотя в основе лежит только дефект коллагена.

11. Что такое сосудистая форма синдрома Элерса–Данлоса?
Синдром Элерса–Данлоса IV типа (сосудистый тип) характеризуется нарушением продукции коллагена III типа, который находится в стенках кровеносных сосудов. Поражения суставов и кожи менее выражены, чем при типах I и II, но разрывы сосудов или стенки кишки могут иметь самые драматические последствия вплоть до летального исхода. Дефект коллагена III типа является самой частой причиной ранних аневризм сердечно-сосудистой системы (аневризма брюшной аорты) и сосудов мозга (проксимальнее виллизиева круга). Такие редкие заболевания, как синдром Элерса–Данлоса и *osteogenesis imperfecta*, могут быть просто фенотипическими проявлениями мутаций структурных белков, что проявляется ранним возникновением болезней костей, суставов и сосудов.

12. Как определить разболтанность суставов?
Существует шесть простых тестов, которые проводятся во время физикального обследования.

1. Переразгибание в коленном суставе более чем на 10°.
2. Переразгибание в локтевом суставе более чем на 10°.
3. Разгибание первого пальца кисти до касания передней поверхности предплечья.
4. Разгибание пальцев кисти, когда ось пальцев становится параллельной оси предплечья.
5. Сгибание туловища со свободным касанием ладонями пола.
6. Дорсальное сгибание стопы более чем на 20° от прямого угла между дорсальной поверхностью стопы и передней поверхностью голени.

Амплитуда движений в мелких суставах больше, чем в крупных, и она может уменьшаться с возрастом. Примерами признаков разболтанности/сверхрастяжимости других органов могут служить симптом Горлина (способность коснуться кончиком языка кончика носа) и дряблость кожи (замедленное расправление кожной складки и пергаментообразная кожа на коленях).

13. Что такое синдром доброкачественной гипермобильности?
Этот синдром (ранее Элерса–Данлоса синдром типа III) характеризуется неодинаковой степенью дряблости суставов без нестабильности или неподвижности. Он является основной причиной жалоб на боли в суставах (коленного, тазобедренного, суставов рук), имеет тенденцию передаваться по наследству; часто отмечается растяжение связок голеностопного и лучезапястного суставов. Среди больных преобладают молодые девушки. При этом синдроме обнаруживается выпот в полость сустава. Данный синдром диагностируется по наличию по крайней мере трех из шести признаков сверхрастяжимости суставов.

14. Какая система органов первично поражается при синдроме Марфана?
Глаза, опорно-двигательный аппарат, сосудистая система, но могут наблюдаться заболевания кожи и дыхательной системы. У всех пациентов выявляется дефект в гене фибриллина. Наследуется синдром Марфана по аутосомно-доминантному типу.

Встречаемость — более 6 случаев на 100 000 человек. Долгое время считалось, что его причиной является нарушение синтеза эластина в специализированной соединительной ткани, имеющейся в большом количестве в связках и обеспечивающей эластичность. Однако позднее не было выявлено никаких аномалий эластина. Фибриллин, обнаруженный в рыхлой соединительной ткани, является компонентом внеклеточных микрофибрилл, которые формируют субструктуру эластина. Пораженные органы при синдроме Марфана — это те, в которых эластические волокна (и следовательно, фибриллин) выполняют важную функцию. Они включают: эластичные стенки артерий (особенно аорты), *zonula fibers* глаза, связки, кожу и легочную паренхиму.

15. Опишите фенотип и признаки поражения опорно-двигательного аппарата при синдроме Марфана.

Больным синдромом Марфана присущ характерный фенотип. Их легко распознать благодаря высокому росту, длинным тонким конечностям, арахнодактилии и сниженному количеству подкожной жировой клетчатки.

Признаками поражения опорно-двигательного аппарата являются: арахнодактилия ("пальцы паука"), воронкообразная деформация грудной клетки, значительный рост, долихостеномелия (аномальное соотношение верхнего и нижнего сегментов тела, < 0,85), сглаженность грудного кифоза, сколиоз, готическое (высокое аркообразное) нёбо и долихоцефалия (узкое удлиненное лицо).

Говорят, что несколько известных атлетов и Авраам Линкольн имели синдром Марфана. Баскетбол и волейбол — это те олимпийские виды спорта, в которых больные этим заболеванием достигают больших результатов. Известно, что звезда американского волейбола, олимпийский чемпион Фло Хайман умер в 1986 г. от сосудистых осложнений синдрома Марфана.

16. Как распознать арахнодактилию?

Посмотрите на руки больного. Имеется три простых и достаточно точных признака для обнаружения арахнодактилии.

- **Признак первого пальца**, или симптом Штейнберга (Steinberg),— первый палец выступает из-за гипотенора при сжатом кулаке.



Пациент с синдромом Марфана демонстрирует симптом Штейнберга. (Из: The Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases. Atlanta, American College of Reumatology, 1991; с разрешения.)

- **Признак кисти**, или симптом Уолкера–Мердока (Walker–Murdoch),– захождение первого пальца за мизинец при охватывании кисти в области лучезапястного сустава другой руки.
- **Пястный индекс** — рентгенологический признак арахнодактилии — средняя длина пясти, деленная на среднюю ширину отрезка от 2-й до 4-й пястной кости, в норме составляет 5,4–7,9, а при синдроме Марфана > 8,4.

17. Является ли арахнодактилия патогномоничным признаком синдрома Марфана? Какова дифференциальная диагностика?

Арахнодактилия отмечается в 90 % случаев синдрома Марфана, но не является патогномоничным признаком, так как наблюдается и при других заболеваниях. Неастеническая конституция при синдроме Марфана может быть проявлением forme fruste[1]: больной имеет арахнодактилию и нормальный фенотип при наличии той же генной мутации, что и другие члены семьи с более тяжелыми проявлениями заболевания. При синдроме морфаноподобной гиперподвижности суставов наблюдаются те же, что и при синдроме Марфана, поражения скелета, например арахнодактилия, характерные для синдрома Элерса–Данлоса сверхэластичная кожа и повышенная амплитуда движений в суставах. Врожденная контрактурная арахнодактилия — это другое аутосомно-доминантное заболевание неизвестной этиологии, при котором отмечаются высокий рост, арахнодактилия и контрактуры суставов. Для больных, страдающих гомоцистинурией, также характерны высокий рост, арахнодактилия и аномалии позвоночника.

18. Какие клинические проявления синдрома Марфана, кроме поражения опорно-двигательного аппарата, известны? Какие из них являются причиной заболевания и смерти?

Вывих хрусталика всречается у 50 % пациентов. Часто отмечаются сердечно-сосудистые расстройства. Наиболее распространенной причиной смерти таких больных является разрыв аневризматически расширенной восходящей аорты. Средняя продолжительность жизни при синдроме Марфана — 32 года. Пролапс митрального клапана с регургитацией или недостаточность аортального клапана диагностируют в 60 % случаев при аускультации сердца и в 80 % при эхокардиографии. Поражения дыхательной системы встречаются в виде кистозного процесса в легких и спонтанного пневмоторакса. Первичная причина заболеваемости — патология позвоночника. Сколиоз может быстро прогрессировать в подростковом периоде и требует хирургической коррекции.

19. Как лечить пациента с синдромом Марфана?

Назначается генетическая консультация и профилактика возникновения кардиологической патологии. Поскольку болезнь наследуется по аутосомно-доминантному типу, то поражения возникают в 50 % случаев. Необходимо провести эхокардиографию для выявления митрального или аортального клапанного порока. У больных с митральным или трикуспидальным пороком не исключено возникновение инфекционного эндокардита, поэтому необходимо проведение профилактических мероприятий. Эхокардиографию осуществляют ежегодно для наблюдения за динамикой расширения аорты, а когда ее диаметр превысит нормальный на 50 % — каждые полгода. Пропранолол сдерживает дилатацию аорты. Тяжелая физическая нагрузка

---

[1] Forme fruste (фр.) — приостановленная болезнь.

противопоказана. При отсутствии дилатации аорты беременность для женщины безопасна.

20. Опишите клиническую картину эластической псевдоксантомы.
Эластическая псевдоксантома — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, при котором происходят дегенерация и кальцификация эластических волокон. Молекулярный дефект не установлен, но предполагается, что он локализован где-то в структуре эластических волокон. Клинические проявления этой болезни вариабельны. Изредка аутосомно-доминантная форма клинически обнаруживается в зрелом возрасте.

Классическим признаком являются **ксантоматоидные папулы**, которые расположены на сгибательных поверхностях конечностей. На глазном дне имеются ангиоидные полосы. Возможна потеря зрения из-за макулопатии и поражения сетчатки. Не исключены кальцифицированные депозиты в легких и поражения сердца, напоминающие кардиомиопатию. Отмечают разрыв артерий желудочно-кишечного тракта. Наличие аномальных эластических волокон не влияет на процесс заживления ран до достижения пациентом пожилого возраста.

21. Что такое *cutis laxa* (дряблая кожа)?
Cutis laxa — это группа заболеваний, характеризующихся наличием дряблой, складчатой кожи. Кожа кажется постаревшей, морщинистой со свободно свисающими складками. Подобная картина иногда наблюдается после лечения воспалительных заболеваний кожи пеницилламином или его производными. Кожа теряет эластичность, и кожная складка не расправляется, в противоположность синдрому Элерса–Данлоса, при котором кожная складка расправляется хорошо. Возможны поражения сердца, легких — бронхоэктазы и эмфизема. Прочность кожи не изменяется (в отличие от синдрома Элерса–Данлоса), что позволяет безопасно проводить хирургические манипуляции.

22. Что такое синдром Стиклера?
Синдром Стиклера (Stickler), или наследственная артро-офтальмопатия,— наследственное заболевание неизвестной этиологии, для которого характерны аномалии скелета и глазных яблок. Считается, что это заболевание достаточно распространено и имеет аутосомно-доминантный тип наследования. У 50 % больных (по данным одного исследования) имели место аномалии коллагена II типа, коллагена хряща. Синдром включает миопию, отслойку сетчатки и другие поражения глаз, расщепление твердого нёба, гипоплазию нижней челюсти, повышенную и пониженную подвижность в суставах, дисплазию эпифизов длинных трубчатых костей и развитие нетрудоспособности из-за поражений суставов. Наличие данного заболевания следует предполагать у каждого больного молодого возраста с дегенеративным артритом тазобедренного сустава или у любого младенца с врожденно увеличенными в объеме суставами. Другими клиническими синдромами, обусловленными аномалиями коллагена II типа, являются первичный генерализованный остеоартрит, хондродисплазия, спондилоэпифизальная дисплазия.

23. Какой молекулярный дефект обнаруживают при синдроме Альпорта?
Синдром Альпорта включает наследственный гломерулонефрит и глухоту. Дефектным является нефибриллярный коллаген базальных мембран, коллаген IV типа. Коллаген VII типа, еще одна структурная единица базальных мембран, участвует в процессе соединения эпидермиса и дермы. При некоторых кожных заболеваниях, сопровождающихся образованием пузырей, отмечают его аномалии.

Избранная литература

Barker D. F., Hostikka S. L., Zhou J. et al. Identification of mutations in the COL4A5 gene in Alport syndrome. Science, 248: 1224–1227, 1990.

Beighton P. The dominant and recessive forms of cutis laxa. J. Med. Genet., 9: 216–221, 1972.

Hermann J., France T. D., Spranger J. W. et al. The Stickler syndrome (hereditary arthroophthalmopathy). Birth Defects, 11: 76–103, 1975.

Komberg M., Aulicino P. Hand and wrist joint problems in patients with Ehlers-Danlos syndrome. J. Hand Surg., 10: 193–196, 1985.

Kuivaniemi H., Tromp G., Prockop D. J. Mutations in collagens: Causes of rare and some common disorders in humans. FASEB J., 5: 2052–2060, 1991.

Leier C. V., Call T. D., Fulkerson P. K., Woolery C. F. The spectrum of cardiac defects in the Ehlers-Danlos syndrome, types I and III. Ann. Intern. Med., 92: 171–178, 1980.

Marchase P., Holbrook R., Pinnell S. R. A familial cutis laxa syndrome with ultra-structural abnormalities of collagen and elastin. J. Invest. Dermatol., 75: 399–403, 1980.

Pope F. M., Narcisi P., Nicholls A. C. et al. Clinical presentations of Ehlers-Danlos syndrome type IV. Arch. Dis. Child., 63: 1016–1025, 1989.

Powell J. T., Adamson J., MacSweeney S. T. R. et al. Genetic variants of collagen III and abdominal aortic aneurysm. Eur. J. Vasc. Surg., 5: 145–148, 1991.

Prockop D. J. Osteogenesis imperfecta: Model for genetic causes of osteoporosis and perhaps several other common diseases of connective tissue. Arthritis Rheum., 31: 1–8, 1988.

Pyeritz R. E. Heritable disorders of connective tissue. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic-Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993: 249–255.

Pyeritz R. E. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. Am. J. Med., 71: 784–790, 1981.

Pyeritz R. E., McKusick V. A. The Marfan syndrome: Diagnosis and management. N. Engl. J. Med., 300: 772, 1978.

Rowe D. W., Shapiro J. R. Disorders of bone and structural proteins. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1567–1592.

ГЛАВА 60. ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

John Keith Jenkins, M.D.

1. Что такое гомоцистинурия?

Различают три клинические (и биохимические) формы нарушения метаболизма аминокислот, которые характеризуются повышением концентрации гомоцистина в плазме крови и моче. Наиболее часто встречающаяся форма гомоцистинурии связана с аутосомно-рецессивным дефектом обмена метионина — отсутствием фермен-

та цистатионин-β-синтазы, который участвует в переносе сульфатного остатка от метионина цистеину. Две другие более редкие формы — нарушение реметилирования гомоцистина до метионина.

2. Часто ли встречается гомоцистинурия?

Дефицит цистатионин-β-синтазы в США встречается примерно 1 на 200 000 (или менее) младенцев, родившихся живыми. В некоторых штатах проводится скрининг на гомоцистинурию у всех новорожденных. Для сравнения, скрининг новорожденных на фенилкетонурию, проводимый в большинстве штатов, выявляет 1 случай из 10 000 родившихся живыми. Гетерозиготы по дефициту цистатионин-β-синтазы (1 к 70 в общей популяции) считаются здоровыми, однако могут входить в группу риска по раннему развитию болезней периферической и церебральной сосудистых систем.

3. Как диагностировать гомоцистинурию?

При всех формах болезни отмечается повышение концентрации гомоцистина в крови и моче. Тест с цианидом-нитропруссидом выявляет все аминокислоты, содержащие сульфгидрильную группу, однако этот тест не специфичен при диагностике дефицита конкретного фермента. Путь превращений проходит от гомоцистина через метионин к цистеину. Концентрация сывороточного метионина повышена при дефиците цистатионин-β-синтазы, но нормальна или снижена при нарушении обмена до стадии образования метионина. Эти нарушения также сопровождаются гомоцистинурией. Другие патологические изменения метаболизма обнаружены при синтезе кофакторов (метилвитамин B_{12} и метилтетрагидрофолат), используемых в процессе образования метионина. Необходимо измерять соотношение концентраций гомоцистина и метионина в крови и моче, а затем проводить точное определение тканевых ферментов (например из клеточной культуры фибробластов кожи).

↑ гомоцистин — — метил B_{12} / метилтетрагидрофолат — → ↑ метионин —— цистатеонин В-синтаза ——→ цистеин

↑ гомоцистин — — метил B_{12} / метилтетрагидрофолат — → ↓ метионин

Биохимические пути, ведущие к гомоцистинурии. *Вверху.* Дефицит цистатионин-β-синтазы ведет к повышению концентрации и гомоцистина и метионина. *Внизу.* Дефицит других кофакторов ведет к повышению концентрации гомоцистина и снижению концентрации метионина

4. Перечислите основные клинические проявления гомоцистинурии.

- Вывих хрусталика (дислокация хрусталика — патогномоничный признак).
- Тромбоэмболия.
- Задержка умственного развития.
- Заболевания соединительной ткани.

5. Какие нарушения опорно-двигательного аппарата отмечают при гомоцистинурии?

Внешний вид больного напоминает таковой при синдроме Марфана — высокий рост, арахнодактилия (долихостеномелия), вывих хрусталика, деформации грудной клетки и позвоночника. Встречается также генерализованный остеопороз и тугоподвижность суставов. У больных старше 15 лет остеопороз позвонков отмечается в 36–64 %

случаев. Остеопороз позвоночника выражен и сочетается с патологическими переломами, дегенеративными изменениями дисков и межпозвонковых сочленений, сколиозом. Внутрисуставная жидкость нормальная.

6. Какие поражения соединительной ткани наблюдаются при гомоцистеинурии?
Цистеин необходим для правильного поперечного соединения структурных белков (таких как коллаген и фибриллин) соединительной ткани, костей, супрасенсорных связок глазного яблока, экстрацеллюлярного матрикса эндотелиальных клеток. В связи с этим измененный коллаген может стать причиной смещения хрусталика и остеопороза, в то время как аномальные белки эластомера или его субструктур (фибриллин) лежат в основе фенотипического сходства с синдромом Марфана. Измененное межуточное вещество эндотелиальных клеток является причиной тромбозов и последующей задержки интеллектуального развития.

7. Как лечить гомоцистинурию? Какие симптомы будут исчезать при лечении?
Эффективное лечение требует ранней диагностики заболевания с целью предупреждения задержки умственного развития. Проведение скрининг-теста новорожденных — основа диагностики врожденных нарушений метаболизма. Витамины B_6, B_{12} и фолаты являются кофакторами различных ферментов, участвующих в обмене метионина. Половина пациентов хорошо реагируют на терапию витамином B_6, высокие дозы которого снижают концентрацию метионина, увеличивают — цистеина и улучшают состояние больных с дефицитом цистатионин-β-синтазы за счет повышения активности небольшого количества резидуальных ферментов.

8. Регрессирует ли симптоматика при терапии?
Прогрессирование эктопии хрусталика, остеопороза и отставание умственного развития могут задерживаться при лечении, но не исчезают, если процесс уже начался.

9. Каковы причины алкаптонурии? Как наследуется это заболевание?
Алкаптонурия (или охроноз) — это редко встречающееся нарушение метаболизма тирозина из-за дефицита оксидазы гомогентизиновой кислоты. Этот фермент регулирует реакцию превращения данной кислоты в форму, участвующую в цикле трикарбоновых кислот. Накопление кислоты в тканях обусловливает их пигментацию от серой до темно-синей, что и отражает название "охроноз". Вопрос об алкаптонурии — любимый на экзаменах, так как это было первое описанное строго аутосомно-рецессивное заболевание у человека с доказанным типом наследования. У гетерозигот симптоматика не возникает даже при проведении нагрузочных проб предшественниками аминокислот.

10. Как диагностировать алкаптонурию?
Диагностику облегчает характерная триада симптомов:

- дегенеративный артрит (ранний);
- аномальная пигментация;
- моча при отстаивании изменяет свой цвет на темно-синий (при ощелачивании или добавлении хлорида железа).

Гомогентизиновая кислота связывает коллаген и поэтому накапливается в соединительной ткани. Если вы увидите у пациента темно-синие склеры, кожу, ушные раковины, хрящи, подумайте об охронозе. Для лабораторного подтверждения диагноза проводится специфический ферментный тест на оксидазу гомогентизиновой кислоты, а также хроматография в тонком слое.

11. Опишите симптомы поражения опорно-двигательного аппарата при алкаптонурии.

Дегенеративный артрит проявляется на третьем десятилетии жизни болью, тугоподвижностью и снижением амплитуды движений в крупных суставах и позвоночнике. Наиболее часто поражаются позвоночник, коленные суставы, тазобедренные и плечевые. Отмечаются их аномальная кальцификация и оссификация, а также тендинит. Патогномоничной для заболевания считается плотная кальцификация межпозвонковых дисков. Выявляют также симптом пустоты в дисках. Синовиальная жидкость, в отличие от мочи, не изменяет своего цвета, но имеет характерный перцеобразный осадок. Замечено, что болезнь накопления пирофосфата кальция может быть сопутствующим заболеванием.

12. Как лечить охронозный артрит?

Стандартная терапия — это симптоматическое лечение, такое же, как при остеоартрите: аналгезия, физиотерапия, местные воздействия и т. д. Показан прием пищи с низким содержанием фенилаланина и тирозина. Хирургические манипуляции (включая артропластику и артроскопию) с успехом использовали для удаления свободно лежащих в полости сустава костно-хрящевых тел. Проводилось лечение витамином С в высоких дозах, но исследований, подтверждающих его эффективность, нет.

13. Что такое синдром курчавых волос Менкеса? Как заболевание наследуется?

Синдром курчавых волос Менкеса (Menkes) — это сцепленное с Х-хромосомой рецессивное нарушение обмена меди, клинически выражающееся неврологическими проявлениями: судорогами, аномальными рефлексами, спастичностью мышц, задержкой умственного развития и скрученными (четкообразными, хрупкими и редкими) волосами.

14. Какова причина поражений опорно-двигательного аппарата при данном синдроме?

Измененный метаболизм меди вызывает нарушение функции медь-зависимых металлоферментов, участвующих в синтезе коллагена и эластина, что приводит к поражению соединительной ткани. Повреждения опорно-двигательного аппарата могут напоминать таковые либо при синдроме *cutis laxa*, либо при синдроме Элерса–Данлоса, то есть "сверхрастяжимости" кожи и суставов.

Избранная литература

Albers S. E., Brozena S. J., Glass R., Fenske N. A. Alkaptonuria and ochronosis: Case report and review. J. Am. Acad. Dermatol., 27: 609–614, 1992.

Gordan D. A. Storage and deposition diseases. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 227–228.

Hunter T., Gordon D., Ogryzlo M. A. The ground pepper sign of synovial fluid: A new diagnositic feature of ochronosis. J. Rheumatol., 1: 45–53, 1974.

Mudd S. H., Skovby F., Levy H. L. et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am. J. Hum. Genet., 37: 1–31, 1985.

Pyeritz R. E. Heritable disorders of connective tissue. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 249–255.

Rowe D. W., Shapiro J. R. Disorders of bone and structural proteins. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1567–1592.

Sakkas L.,Thomas B., Smyrnis P., Vlahos E. Low back pain and ochronosis. Int. Orthop., 11: 19–21, 1987.

ГЛАВА 61. БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ

Mark Jarek, M.D., FACR

1. Каков тип наследования первичного гемохроматоза? Болезни Вильсона? Алкаптонурии?

Эти заболевания наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Гетерозиготы являются бессимптомными носителями дефектного гена. Болезнь Вильсона встречается приблизительно в таком соотношении 1 : 30 000, а алкаптонурия — 1 : 200 000. Алкаптонурия была первым заболеванием, для которого доказан аутосомно-рецессивный тип наследования.

2. Какие антигены лейкоцитов человека (HLA) связаны с гемохроматозом?

Генетическая основа гемохроматоза открыта Симоном (Simon) и соавт. в 1976 г. Ген гемохроматоза находится на коротком плече шестой хромосомы около HLA-А-локуса. HLA-A3-аллоантиген обнаруживается у 70 % пациентов с гемохроматозом и приблизительно у 20 % лиц белой расы (относительный риск равен 23). Основа этой связи кроется в мутации, произошедшей у древних народов северной Европы, вероятно, из-за сниженного поступления в организм железа. HLA-A2, A29, B7 и B14 — другие гаплотипы, связанные с гемохроматозом.

3. Как часто встречается гемохроматоз?

Скрининговые исследования позволили установить, что ген гемохроматоза встречается у 5 % лиц белой расы, частота носительства гена (гетерозиготы) достигает приблизительно 10 %, а заболеваемость (гомозиготы) — 1–3 : 1000. Исследования в скандинавских семьях показали, что гомозиготами является почти 1 % населения. Таким образом, гемохроматоз — одно из самых частых наследственных метаболических заболеваний. Клиническое проявление зависит от нескольких факторов. Наиболее часто это — кровотечение у женщин, связанное с менструациями и беременностью. (Увеличенный объем кровотечения при травме — в пять раз более частый симптом заболевания у мужчин, чем у женщин.) Данная частота гемохроматоза в общей популяции заставляет врачей проводить скрининг-исследование на содержание железа у всех мужчин старше 40 лет.

4. Как выглядит типичный больной гемохроматозом?

Признаки заболевания начинают проявляться в возрасте 40–60 лет, при этом тяжесть его вариабельна. У некоторых больных можно обнаружить все клинические проявления болезни, в то время как у других гомозигот они никогда не развивались.

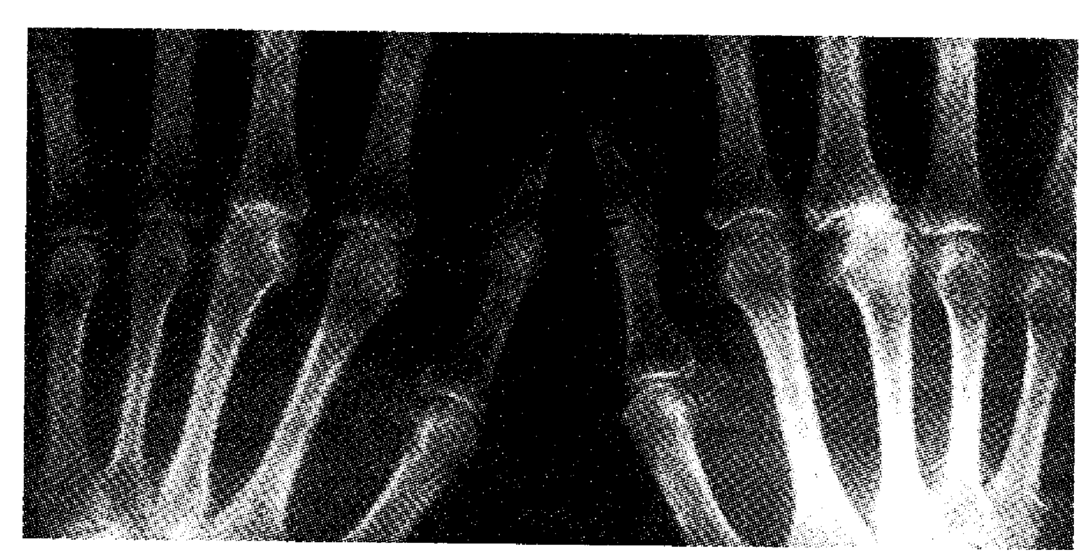
Обычно гемохроматоз проявляется **патологическими показателями анализов функции печени** или **гепатомегалией**. Без лечения поражение печени часто приводит к циррозу. Характерная для заболевания артропатия встречается в 20–50 % случаев и может быть первым ее проявлением, но чаще артропатия развивается позже и возникает уже после начала лечения. Другими признаками болезни являются темно-серая или коричневая **пигментация кожи** (накопление меланина), **сахарный диабет** и **гипогонадизм**: снижение либидо, импотенция, редкий волосяной покров тела, аменорея. Часто отмечаются **системные симптомы**, такие как мышечная слабость, заторможенность, вялость. Поражение сердца, как правило, проявляется **застойной сердечной недостаточностью** (у 30 % пациентов) и становится непосредственной причиной смерти при отсутствии лечения.

5. Опишите артропатию при гемохроматозе.

Поражаются многие суставы, но характерны жалобы на боли и тугоподвижность в пястно-фаланговых суставах второго и третьего пальцев. Не исключено вовлечение в процесс проксимальных межфаланговых суставов, лучезапястного, коленного, тазобедренного, голеностопного, плечевого и, изредка, плюснофаланговых. При осмотре сустава отмечают твердый отек с небольшой болезненностью при пальпации, но гиперемия и повышение температуры сустава не определяются, что и помогает отличить артроз при гемохроматозе от ревматоидного артрита.

6. Опишите характерную рентгенологическую картину артроза при гемохроматозе.

На рентгенограмме выявляют остеоартритоподобные изменения: склеротический процесс по краям костей, сужение суставной щели и образование характерных крючковидных остеофитов, особенно в пястно-фаланговых суставах. Хондрокальциноз встречается у 30–60 % больных без дегенеративной артропатии.



Рентгенограмма кисти больного гемохроматозом. Отмечается дегенеративный артрит пястно-фаланговых суставов с крючковидными остеофитами

7. Распространенная остеопения часто встречается при гемохроматозе. Каковы ее причины?

- Повышенное содержание железа в синовиальной жидкости (по сравнению с сывороткой) тормозит формирование кости.
- Инфильтрация железом гипофиза снижает секрецию гонадотропина, что приводит к гипогонадизму.
- Цирроз печени спровождается атрофией яичка и гипогонадизмом.

8. Каков общий план лечения гемохроматоза?

Кровопускание проводится один-два раза в неделю до достижения нормальной концентрации трансферрина и ферритина (2–3 года), а затем эта процедура выполняется периодически в зависимости от содержания. Продолжительность жизни пациентов с симптомами заболевания увеличивается значительно после удаления чрезмерных накоплений иона железа (5-летняя выживаемость составляет 90 % и без лечения — 33 %). При лечении уменьшается гепатомегалия, анализы функции печени приходят к норме, уменьшается пигментация, сердечная недостаточность стабилизируется или ее выраженность уменьшается. Проявления сахарного диабета уменьшаются в 50 % случаев. Кровопускание не влияет на развитие гипогонадизма или артропатии.

Фиброз печени может уменьшаться, но цирроз не претерпевает обратного развития. Вероятность возникновения печеночно-клеточной карциномы, которая относится к поздним осложнениям у пациентов с циррозом печени, не уменьшается. Продолжительность жизни гомозигот, у которых был диагностирован гемохроматоз и начато его лечение до развития цирроза печени, такая же, как в нормальной популяции, поэтому значение семейного скрининга и раннего начала лечения трудно переоценить. Применение хелатов и антиоксидантов типа α-токоферола дает некоторый положительный эффект у пациентов с поражением сердца.

9. Кому из родственников следует провести скрининговое исследование, если пробанду поставлен диагноз гемохроматоза?

Всем родственникам первого уровня (старше 10 лет) следует проводить скрининг каждые 2–5 лет, измерять насыщение трансферрина (содержание железа/общая железосвязывающая емкость [ОЖСЕ]). Если этот показатель превышает 50 %, определяют ферритин в сыворотке крови. При повышенном содержании ферритина проводят биопсию печени с определением в ткани количества железа. Из-за высокой генетической связи между родственниками первого уровня проведение типирования по HLA-системе в качестве скрининга может стать дорогостоящим исследованием, учитывая индекс "цена–эффективность". Болеющие сибсы (братья и сестры) обычно имеют оба HLA-гаплотипа, идентичные тем, которые выявляются у пробанда. Сибсы только с одним гаплотипом HLA обычно не имеют клинических признаков накопления железа. Если заболевают дети пробанда, то, возможно, произошло гомозиготно-гетерозиготное скрещивание.

10. Заболевание печени — первое клиническое проявление болезни Вильсона (гепатолентикулярная дегенерация) приблизительно у 50 % больных. Каковы клинические формы поражения печени?

Преходящий гепатит, злокачественный гепатит, хронический активный гепатит и цирроз печени.

11. Каковы другие клинические проявления болезни Вильсона?

В дополнение к симптомам поражения печени при болезни Вильсона, которая обычно проявляется в возрасте от 20 до 40 лет, обнаруживают неврологические расстройства, артропатию и гемолитическую анемию. Частыми неврологическими расстройствами являются нарушения движений вследствие дегенерации ядер двигательных нервов, но описаны и другие синдромы, в том числе психиатрические. К гинекологическим проявлениям заболевания относятся аменорея и бесплодие.

12. Опишите кольцо Кайзера–Флейшера. Каково его значение?

Кольцо Кайзера–Флейшера (Kayser–Fleischer) — это депозиты меди зеленого или коричневого цвета в мембране Децемета, не влияющие на зрение. Его наличие — точ-

ное предсказание неврологических и психиатрических расстройств, поэтому если оно при исследовании на щелевой лампе у больного с явными неврологическими и психиатрическими синдромами отсутствует, то это не болезнь Вильсона. Кольцо Кайзера–Флейшера изредка наблюдается и при других заболеваниях, сопровождающихся циррозом печени, поэтому не специфично для болезни Вильсона.

13. Какое биохимическое нарушение лежит в основе болезни Вильсона? Как поставить диагноз?

Болезнь Вильсона развивается из-за избыточного накопления меди, сочетающегося с дефицитом церулоплазмина. Когда способность гепатоцитов накапливать медь исчерпывается, она начинает откладываться в строме печени и в других органах, таких как мозг, почки; увеличивается содержание меди в моче и сыворотке крови. Снижение концентрации сывороточного церулоплазмина (< 20 мг/дл) и меди (< 80 мкг/дл) и повышение почечной экскреции меди (> 100 мкг/сут) характерно для болезни Вильсона. Повышение концентрации меди в печени (> 250 мкг/г ткани) — надежный признак для ранней диагностики заболевания.

14. Офтальмолог обнаружил у молодого человека, жалующегося на артрит, кольца Кайзера–Флейшера. Какие еще признаки поражения опорно-двигательного аппарата можно выявить у данного пациента?

Боль и отек пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных и тазобедренных суставов, напоминающие поражения при гемохроматозе; не исключены такие же бессимптомные изменения рентгенологической картины.

15. Какова рентгенологическая картина при поражении сустава при болезни Вильсона?

Субхондральная концевая и кортикальная фрагментация кости, субхондральный и центральный склероз костей лучезапястного, локтевого, плечевого, коленного суставов и суставов кисти позволяют отличить эту артропатию от остеоартрита. Поражение тазобедренных и пястно-фаланговых суставов, в отличие от гемохроматоза, встречается редко. Еще реже обнаруживают расслаивающий остеохондрит, хондрокальциноз, хондромаляцию надколенника, клиновидную деформацию позвонков и распространеный остеопороз или остеомаляцию.

16. Остеопения и/или остеомаляция обнаруживаются у 25–50 % пациентов с болезнью Вильсона. Каков возможный механизм их возникновения?

Остеопения и остеомаляция — возможно, результат почечного канальцевого ацидоза или синдрома Фанкони, которые являются частыми поражениями почек при болезни Вильсона.

17. Как лечить пациента с болезнью Вильсона?

Длительная терапия хелатами (пеницилламином) действенно предупреждает любое проявление болезни. Если в процессе лечения развивается необратимая непереносимость пеницилламина, используют триентин или проводят пересадку печени.

18. Какой биохимический дефект лежит в основе алкаптонурии?

Алкаптонурия — это нарушение обмена тирозина в результате дефицита оксидазы гомогентизиновой кислоты (2,5-(диоксифенил)-уксусная кислота — промежуточный продукт катаболизма тирозина), приводящего к экскреции большого количества данной кислоты с мочой и накоплению окисленной гомогентизиновой кислоты (пигмента) в соединительной ткани (охроноз). Характерной чертой болезни является потемнение мочи при стоянии из-за большой концентрации в ней гомогентизиновой кислоты.

19. Перечислите пять мест, где может накапливаться пигмент при охронозе.

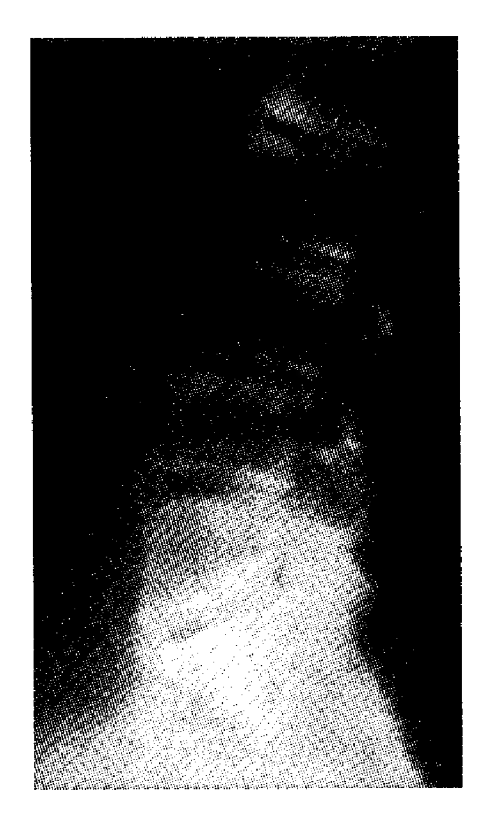
Депозиты серо-коричневого пигмента при охронозе обнаруживают в коже, склере, стенках артерий, предстательной железе и ушах (ушная раковина, ушная сера, противозавиток ушной раковины). Это приводит к стенозу аорты, нарушению проведения звука и образованию конкрементов в предстательной железе. Накопление пигмента в суставных хрящах и межпозвонковых дисках в конечном счете выражается в развитии охронозной артропатии.

20. Опишите клинические черты охронозной артропатии.

Охроноз обычно проявляется в возрасте от 20 до 30 лет как прогрессирующий спондилез со снижением объема движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. У больных в положении стоя поза напоминает такую же при анкилозирующем спондилите — сутулая спина, отсутствие поясничного лордоза, снижение роста, согнутые нижние конечности в тазобедренных и коленных суставах, но при этом отсутствуют характерные для анкилозирующего спондилита кольцевая оссификация и анкилоз пояснично-крестцового соединения. Накопление пигмента при охронозе в пульпозном ядре предрасполагает к образованию грыжи межпозвонкового диска, что может проявляться как острое начало синдрома боли в нижней части спины, клинически неотличимого от боли при грыже диска без алкаптонурии. Дегенеративный артрит периферических суставов встречается реже, чем болезни позвоночника. Наиболее часто поражаются коленные, плечевые и тазобедренные суставы. Так же как и при артропатии, при гемохроматозе больные жалуются на боль, тугоподвижность суставов, ограничение амплитуды движений. Однако при охронозе не поражаются лучезапястный сустав, мелкие суставы кисти и стопы.

21. Какова характерная рентгенологическая картина позвоночника при охронозе?

На рентгенограмме пояснично-крестцового отдела позвоночника можно заметить ранние дегенеративные изменения: плотная кальцификация межпозвонковых дис-



Боковая рентгенограмма позвоночника больного охронозом. Отмечается кальцификация межпозвонковой щели на многих уровнях

ков и сужение межпозвонковых щелей. Выраженная кальцификация межпозвонковых дисков обнаруживается также при гемохроматозе, гиперпаратиреозе, болезни накопления пирофосфата кальция, паралитическом полиомиелите и амилоидозе. Рентгенологическая картина поражения крупных суставов при охронозном артрите практически такая же, как и при первичном остеоартрите.

22. Существует ли эффективное лечение охроноза?

Предложено много способов лечения: введение аскорбиновой кислоты, назначение диеты с пониженным содержанием белка, фенилаланина и тирозина, но на данный момент терапии с отчетливым положительным эффектом нет.

Избранная литература

Bothwell T. H., Charlton R. W., Cook J. D., Finch C. A. Iron Metabolism in Man. Oxford, Blackwell, 1979.

Bothwell T. H., Charlton R. W., Motulsky A. G. Hemochromatosis. In: Scriver C. H., Beaudet A. L., Sly W. S. et al. (eds). The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, 1433–1462.

Edwards C. Q., Kushner J. P. Screening for hemochromatosis. N. Engl. J. Med., 328: 1616–1620, 1993.

Edwards C. Q., Skolnich M. H., Kushner J. P. Hereditary hemochromatosis: Contributions of genetic analysis. Prog. Hematol., 12: 43–71, 1981.

Gordon D. A. Storage and deposition diseases. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 225–230.

Lalouel J. M., Jorde L. B. Idiopathic hemochromatosis: Significance and implications of linkage and association to HLA. Ann. N. Y. Acad. Sci., 526: 34–46, 1988.

Lambert R. E., McGuire J. L. Iron storage disease. In: Kelly W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1435–1443.

Niederau C., Fischer R., Sonnenberg A., Stremmel W. et al. Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. N. Engl. J. Med., 313: 1256–1262, 1985.

Olsson K. S. Hemochromatosis. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology, London, Mosby, 1994, 7:18.1–7:18.4.

Powell L. W., Isselbacher K. J. Hemochromatosis. In: Wilson J. D. et al. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed. New York, McGraw-Hill, 1991, 1825–1829.

Resnick D., Berthiaume M. J., Sartoris D. Diagnostic tests and procedures in rheumatic diseases. In: Kelly W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed., Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 627–628.

Rosenberg L. E. Storage discases of amino acid metabolism. In: Wilson J. D. et al. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed., New York, McGraw-Hill, 1991, 1875–1876.

Scheinberg I. H. Wilson's disease. In: Wilson J. D. et al. (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed., New York, McGraw-Hill, 1991, 1843–1845.

Schumacher H. R. Ochronosis, hemochromatosis, and Wilson's disease. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 1913–1925.

Baer D. M., Simons J. L., Staples R. L. et al. Hemochromatosis screening in asymptomatic ambulatory men 30 years of age and older. Am. J. Med., 98: 464–468, 1995.

ГЛАВА 62. РЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМОВ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Mark Malyak, M.D.

1. Почему ревматологу необходимо знание синдромов первичного иммунодефицита?

Синдромы первичного иммунодефицита могут быть связаны с различными проблемами в дополнение к повышенному риску возникновения инфекций, включая аутоиммунные состояния, аллергию, возможность развития лимфоидных и эпителиальных опухолей. Аутоиммунные процессы могут проявляться определенными аутоиммунными заболеваниями, например системной красной волчанкой при врожденном дефиците С4. С другой стороны, различные антитела присутствуют, но нет клинических проявлений аутоиммунной болезни (ревматоидный фактор или антинуклеарные антитела при избирательном дефиците IgA).

2. Какие составные части иммунной системы поражаются при синдромах первичного иммунодефицита?

- В-клетки (гуморальный иммунодефицит).
- Т-клетки (клеточный иммунодефицит).
- Клетки-киллеры.
- Фагоциты.
- Белки комплемента.

Синдром первичного иммунодефицита может возникать или из-за дисфункции одного компонента иммунной системы, как при дефиците С4, или вследствие нарушений нескольких составляющих — поражение В-клеток, Т-клеток и функции фагоцитов при определенных тяжелых комбинированных иммунодефицитах.

3. Определение типа рецидивирующей инфекции помогает в диагностике причинного синдрома иммунодефицита. Какие микроорганизмы ответственны за развитие рецидивирующего инфекционного процесса при синдромах В-клеточного иммунодефицита?

В-клеточный иммунодефицит, например сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия (Брутона [Bruton]), выражается в неадекватной продукции иммуноглобулинов, что сопровождается возникновением рецидивирующего инфекционного процесса, возбудителями которого являются внеклеточные, гноеродные бактерии, имеющие оболочки, особенно *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Эти микроорганизмы, как правило, вызывают острые и хронические инфекции верхних и нижних отделов дыхательных путей, менингит и сепсис.

4. Какие организмы вызывают инфекционный процесс при Т-клеточном иммунодефиците, таком как гипоплазия вилочковой железы (синдром Ди Георге [Di George])?

- Вирусы (герпес-вирусы).
- Внутриклеточные бактерии (микобактерии).
- Грибки (виды *Candida, Pneumocystis carinii*).

Первичный Т-клеточный иммунодефицит проявляется нарушением Т-клеточного иммунитета, что ведет к возникновению инфекций, подобных тем, что встречаются

у больных с ВИЧ-инфекцией,— прототипом приобретенного Т-клеточного иммунодефицитного состояния.

5. Назовите лабораторные тесты для определения состояния гуморальной иммунной системы (функции В-клеток).

Лабораторное определение функции В-клеток

КАТЕГОРИЯ	СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ	КОММЕНТАРИИ
Функциональные тесты *in vivo* (стандартные скрининговые тесты)	Титры изогемагглютининов (против А- и В-группы)	Обычно встречающиеся; преимущественно IgM
	Иммунизация против дифтерии и столбняка	Определение антител до и через 2 нед; исследуется способность синтезировать IgG против белковых антигенов
	Иммунизация против пневмококка	Определение антител до и через 3 нед; исследуется способность синтезировать антитела против полисахаридных антигенов
Определение количества иммуноглобулинов	Содержание IgM, IgG, IgA	Используют различные иммунные тесты
	Содержание подклассов IgG, концентрация IgE	ФИС, РИТ
Тесты *in vitro* (дорогостоящие)	Подсчет В-клеток в периферической крови	Могут использоваться анти-Ig-антитела и специфические моноклональные антитела
	Подсчет В-клеток в пунктате костного мозга	Измеряют поверхностные Ig-негативные, цитоплазматические m-цепочечно-позитивные клетки
	Синтез иммуноглобулинов *in vitro*	Мононуклеарные клетки периферической крови, стимулированные митогеном фитолаки американской (*Phutolacca americana*)

ФИС — ферментная иммуносорбция; РИТ — радиоиммунные тесты.

Целесообразно для диагностики функции В-клеток определить уровень IgA в сыворотке крови и провести недорогостоящие функциональные тесты *in vivo*. Если результаты тестов нормальные, клинически значимое нарушение функции В-клеток можно исключить. Если результаты тестов патологические, проводят количественное определение IgG и IgM и, по возможности, тесты *in vitro*. Эти исследования необходимы для выявления причины лежащего в основе нарушения синдрома первичного иммунодефицита.

6. Какими лабораторными тестами определяют состояние клеточного иммунодефицита (функции Т-клеток)?

Для диагностики функции Т-клеток целесообразно определить абсолютное число лимфоцитов и провести кожный тест с *Candida*. Если результаты нормальны, клинически значимое нарушение функции Т-клеток может быть исключено. Если кожный тест с *Candida* отрицательный, то нужно провести исследование с остальными четырьмя антигенами для определения нарушения Т-клеточного иммунитета. Если результаты патологические, понадобятся сложные тесты *in vitro* для определения базисного нарушения Т-клеточного иммунитета. Анализ на ВИЧ-инфекцию проводят как часть скринингового исследования для исключения этого приобретенного Т-клеточного заболевания.

16 Зак. 3514

Лабораторное определение функции Т-клеток

КАТЕГОРИЯ	СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ	КОММЕНТАРИИ
Функциональные тесты *in vivo* (кожные тесты для определения ОГ) (стандартные скрининговые тесты)	Кожный тест на *Candida* Реакция Манту, на *Trichophyton*, свинку, столбнячный/дифтерийный токсин	Определяется уровень индуративного отека спустя 24–72 ч Если тест на *Candida* отрицательный, необходимо проведение теста по крайней мере с 4 антигенами для диагностики состояния клеточного иммунитета
Определение абсолютного числа лимфоцитов (стандартные скрининговые тесты)	Определение общего числа лейкоцитов и количества лимфоцитов	Тяжелое нарушение клеточного иммунитета маловероятно, если число лимфоцитов нормальное
Тесты *in vitro* (дорогостоящие)	Определение числа: всех Т-клеток клеток $CD4^+$ клеток $CD8^+$ клеток-киллеров	Могут использоваться специфические моноклональные антитела
	Реакция бласттрансформации лимфоцитов	Оценка потребления меченого тимидина после стимуляции клеток лектинами (такими как ФГА), специфическими антигенами (такими как *Candida*) или однонаправленная реакция всех лимфоцитов
	Количественное определение способности Т-клеток синтезировать интерлейкин-2 и интерлейкин-2-рецепторы	Этот тест и реакция бласттрансформации лимфоцитов — индикаторы хорошей активации Т-клеток

ФГА — фитогемагглютинин; ОГ — отсроченная гиперчувствительность.

7. Какие микроорганизмы вызывают септический артрит у пациентов с гипогаммаглобулинемией вследствие первичного В-клеточного иммунодефицита?

Избирательный дефицит IgA, сцепленная с Х-хромосомой (Брутона) агаммаглобулинемия, простой вариабельный иммунодефицит (ПВИ) и дефицит иммуноглобулинов с повышенным содержанием IgM (гипер-IgM) составляют более 99 % всех первичных гипогаммаглобулинемических состояний (В-клеточный иммунодефицит). Больные подвержены возникновению септического артрита, возбудителями которого являются обычные микроорганизмы, наблюдаемые при В-клеточных иммунодефицитах: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*. Кроме этих типичных бактерий, воспаление суставов вызывают *Ureaplasma urealyticum* и другие микроорганизмы рода *Mycoplasma*. Частота возникновения септического артрита при В-клеточном иммунодефиците неизвестна, но она меньше таковой распространенных инфекций верхних и нижних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

8. Какие из синдромов первичного иммунодефицита наиболее часто связаны с аутоиммунными заболеваниями?

Избирательный дефицит IgA, сцепленная с Х-хромосомой (Брутона) гаммаглобулинемия, простой вариабельный иммунодефицит и дефицит иммуноглобулинов с повышенным содержанием IgM (гипер-IgM). Полное отсутствие определенных компонентов комплемента (C2, C4) также характерно для возникновения этих болезней, особенно системной красной волчанки. Более того, хроническая гранулематозная

болезнь, первичная болезнь нейтрофилов, определяется наличием антинуклеарных антител и, реже, связана с СКВ. Как правило, у больных с преобладанием поражения Т-клеточного иммунитета не отмечается аутоиммунных заболеваний, возможно из-за того, что эти больные редко переживают период новорожденности.

9. Каковы ревматологические проявления сцепленной с Х-хромосомой агаммаглобулинемии?

Ревматологические проявления сцепленной с Х-хромосомой агаммаглобулинемии

Септический артрит Внеклеточные бактерии (*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*) *Mycoplasma*, особенно *Ureaplasma urealyticum* Энтеровирусы, особенно ЕСНО-вирусы и вирусы Коксаки	Встречается в 20 % случаев
Асептический, возможно аутоиммунный, артрит	Обычно поражает один или два крупных сустава, деструктивный; отсутствуют ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела
Дерматомиозитоподобный синдром, связанный с прогрессирующей энтеровирусной инфекцией ЦНС	Проявляется сыпью и мышечной слабостью

Сцепленная с Х-хромосомой (Брутона) агаммаглобулинемия — редкое заболевание, характеризующееся отсутствием или очень малой концентрацией сывороточных IgG, IgM, IgA и патологическими В-клеточными функциональными тестами *in vivo*. Система клеточного иммунитета интактна. Поражение клеток обусловлено нарушением созревания В-клеточной линии, поэтому в периферической крови нет В-клеток. Артрит встречается приблизительно у 20 % больных и в половине случаев вызван обычными гноеродными бактериями. Кроме того, больные высокочувствительны к энтеровирусной и микоплазменной инфекции.

Иногда при артрите на фоне сцепленной с Х-хромосомой (Брутона) агаммаглобулинемии не удается обнаружить инфекционного возбудителя, несмотря на тщательную диагностику. Эти случаи могут быть обусловлены редкой инфекцией, которая не идентифицируется, или представлять собой истинное аутоиммунное заболевание (ювенильный ревматоидный артрит). В целом аутоиммунные процессы встречаются значительно реже при сцепленной с Х-хромосомой (Брутона) агаммаглобулинемии, чем при избирательном дефиците IgA или простом вариабельном иммунодефиците.

10. Каковы ревматологические проявления избирательного дефицита IgA?

- Наличие аутоантител, особенно ревматоидного фактора и антинуклеарных антител при отсутствии выраженной симптоматики аутоиммунной болезни.
- Системные аутоиммунные заболевания (СКВ, асептический, возможно аутоиммунный артрит и др.).
- Органоспецифичные иммунные заболевания (сахарный диабет I типа, *myasthenia gravis* и др.).

Избирательный иммунодефицит IgA — наиболее часто встречающийся синдром первичного иммунодефицита, распространенность его в общей популяции составляет почти 1 : 330. Он характеризуется отсутствием или очень низким содержанием в сыворотке крови IgA при нормальном содержании — IgG и IgM. Клеточный иммунитет

не нарушен. Пациенты могут не предъявлять серьезных жалоб, но болеть рецидивирующими инфекциями дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта или аутоиммунными заболеваниями. В большинстве случаев избирательный иммунодефицит IgA, вероятно, обусловлен генетическим дефектом, который проявляется при рождении и сохраняется в течение всей жизни. Некоторые случаи носят характер приобретенного заболевания вследствие лекарственной терапии или вирусной инфекции и обычно преходящи.

11. Какие аутоантитела обнаруживают у больных избирательным иммунодефицитом IgA без клинически выраженного заболевания?

Наличие аутоантител без клинически выраженного заболевания встречается часто при избирательном иммунодефиците IgA. Чаще всего обнаруживают ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела, реже — антитела к дву- и односпиралевой ДНК, кардиолипиновые, тироглобулиновые, антитела к микросомам щитовидной железы, гладкомышечной ткани, париетальным клеткам желудка, поперечно-полосатой мышечной ткани, ацетилхолиновым рецепторам, желчным протокам. Аутоантитела против IgA встречаются почти у 44 % пациентов.

12. Какие из системных и органо-специфичных аутоиммунных заболеваний связаны с синдромом избирательного иммунодефицита IgA?

СИСТЕМНЫЕ	ОРГАНОСПЕЦИФИЧНЫЕ
Ситемная красная волчанка[1]	Сахарный диабет I типа[1]
Ювенильный ревматоидный артрит[1]	*Myasthenia gravis*[1]
Ревматоидный артрит[1]	Воспалительные заболевания кишечника
Синдром Шегрена	Аутоиммунный гепатит
Склеродермия	Пернициозная анемия
Дерматомиозит	Первичная недостаточность надпочечников
Синдромы васкулита	

[1]Наиболее вероятная связь. Описаны и другие заболевания, но наличие связи с дефицитом IgA требует доказательства.

13. Каковы ревматологические проявления простого вариабельного иммунодефицита?

Ревматологические проявления простого вариабельного иммунодефицита

Септический артрит
- Внеклеточные бактерии с клеточной стенкой (*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*)
- *Mycoplasma* (особенно *Ureaplasma urealyticum*)

Асептический, возможно аутоиммунный, артрит

Органоспецифичные иммунные заболевания (пернициозная анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура)

ПВИ — гетерогенная группа нарушений, характеризующихся гипогаммаглобулинемией IgG, IgM и IgA. При этом наблюдается их очень низкий уровень, такой же как при сцепленной с X-хромосомой (Брутона) агаммаглобулинемии. Признаки, позволяющие различить эти заболевания, включают равное распределение среди обоих полов, более позднее начало симптоматики и наличие циркулирующих B-клеток. Хотя лежащие в их основе иммунологические нарушения гетерогенны, у большинства пациентов обнаруживают первичный B-клеточный дефект, выражающийся

в неспособности трансформироваться в иммуносекретирующую клетку плазмы. Как при избирательном иммунодефиците IgA, в большинстве случаев ПВИ имеет генетически обусловленное заболевание, однако у некоторых больных ПВИ может развиться как приобретенное состояние, вторичное к вирусной инфекции или побочному действию лекарственных препаратов.

Частота септического артрита, вызываемого *Staphylococcus aureus* (внутриклеточной бактерией с клеточной стенкой) и *Mycoplasma*, увеличивается с повышением распространенности ПВИ. Грибки и микобактерии тоже должны рассматриваться как потенциальные возбудители, так как клеточный иммунодефицит иногда встречается при ПВИ.

Наличие аутоантител при отсутствии клинически выраженного иммунологического заболевания при ПВИ встречается реже, чем при избирательном иммунодефиците IgA. Тем не менее аутоиммунные заболевания при ПВИ — не редкость. Описан полиартрит, при котором не удалось обнаружить инфекционный агент, несмотря на тщательную диагностику. Характерным для синдрома является поражение крупных и средних суставов, в то же время мелкие суставы кисти и стопы остаются интактными. Ревматоидные узелки, эрозии, значительная деструкция суставного хряща, как правило, отсутствуют. Эта форма артропатии часто хорошо лечится в/в введением гаммаглобулина.

14. Какие механизмы ответственны за возникновение асептического артрита и других аутоиммунных процессов при синдромах первичного иммунодефицита?

Механизмы неизвестны. Существуют следующие гипотезы:

1. Асептический артрит при синдромах первичного иммунодефицита может быть обусловлен редким инфекционным агентом, который не удается обнаружить существующими методами.
2. Отсутствие секреторного IgA может приводить к:
   - чрезмерной абсорбции антигенов из кишечника и последующему формированию иммунных комплексов (при всех заболеваниях, кроме сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии) и болезни иммунных комплексов; затем иммунные комплексы способствуют образованию ревматоидного фактора;
   - чрезмерной абсорбции суперантигенов из кишечника, которая сопровождается активацией Т-клеток, имеющих особые V_β-участки на рецепторах; реакция одного из этих клонов против собственных антигенов выражается в виде аутоиммунного состояния;
   - чрезмерной абсорбции особых антигенов из кишечника, ведущей к возникновению аутоиммунного процесса в результате молекулярной мимикрии.
3. Сосуществование первичного иммунодефицита и аутоиммунного процесса можно рассматривать в большей степени как случайность, чем как закономерность. Обычные HLA-расширенные гаплотипы, обнаруживаемые при избирательном иммунодефиците IgA и ПВИ, также часто присутствуют при аутоиммунных заболеваниях, таких как СКВ, сахарный диабет I типа и *myasthenia gravis*.

15. Каковы принципы лечения сцепленной с X-хромосомой агаммаглобулинемии, простого вариабельного иммунодефицита и избирательного иммунодефицита IgA?

Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия: в/в введение иммуноглобулина и мощная антибиотикотерапия бактериальной инфекции. Внутривенно иммуноглобулин обычно назначают в дозе 200–600 мг/кг 1 раз в месяц.

ПВИ: гаммаглобулин вводят в/в тем пациентам с ПВИ, у которых имеются низкая концентрация IgG и рецидивирующие инфекции. Иногда у больных ПВИ полностью отсутствуют IgA и одновременно наличествуют анти-IgA-антитела, что создает риск анафилаксии при введении внутривенно иммуноглобулина.

Избирательный иммунодефицит IgA: длительное лечение активной бактериальной инфекции антибиотиками. Иммуноглобулин внутривенно назначать *не следует*, так как многие пациенты имеют аутоантитела против IgA, включая IgE-анти-IgA, и введение препарата может привести к тяжелой, иногда фатальной, анафилаксии. Лучше всего больным вводить препараты крови, полученные от других пациентов с дефицитом IgA.

16. Как проводят скрининговое исследование на наличие гомозиготного дефицита комплемента у пациента с ревматическим заболеванием?

Гомозиготный дефицит определенных компонентов комплемента связан с большим количеством ревматологических синдромов. С помощью теста на общий гемолитический комплемент (CH_{50}) исследуют целостность классического пути активации комплемента. Сыворотка пациента добавляется к стандартизированной суспензии овечьих эритроцитов, покрытых антителами кролика. Этот “иммунный комплекс” вызывает активацию классического пути и лизис эритроцитов. CH_{50} — это разведение плазмы, при котором отмечается лизис 50 % эритроцитов барана. Данный анализ — идеальный недорогостоящий метод, так как определенные дефициты комплемента, сопровождающиеся ревматологическими синдромами, проходят чаще по классическому пути активации, нежели по альтернативному. Гомозиготный дефицит конкретных компонентов комплемента по классическому пути выражается в CH_{50} равной 0; содержание каждого компонента комплемента определяется иммунотестами.

17. Каковы ревматологические проявления состояний гомозиготного дефицита комплемента?

Дефициты “ранних” компонентов классического пути (C1, C4, C2) связаны с болезнями иммунных комплексов, особенно СКВ. Это, вероятно, происходит из-за неспособности иммунных комплексов находиться в растворенном состоянии и неспособности организма удалять эти комплексы из крови. Наиболее часто встречается дефицит C2-компонента комплемента.

Дефицит компонентов мембраноатакующего комплекса (C5–C9) связан с рецидивирующей инфекцией, вызываемой *Neisseria*, *Neisseria meningitidis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Больных с рецидивирующей нейссериальной инфекцией, особенно системной, необходимо обследовать на наличие дефицита комплемента.

Избранная литература

Buckley R. H. Specific immunodeficiency diseases, excluding AIDS. In: Kelley W. N., Harris E. D. Jr, Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1264–1282.

Lee A. H., Levinson A. I., Schumacher H. R. Jr. Hypogammaglobulinemia and rheumatic disease. Semin. Arthritis Rheum., 22: 252, 1993.

Liblau R. S., Bach J.-F. Selective IgA deficiency and autoimmunity. Int. Arch. Allergy Immunol., 99: 16, 1992.

Ruddy S. Complement deficiencies and rheumatic diseases. In: Kelley W. N., Harris E. D. Jr, Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1283–1289.

Waldmann T. A., Nelson D. L. Inherited immunodeficiencies. In: Frank M. M., Austen K. F., Claman H. N., Unanue E. R. (eds). Samter's Immunologic Diseases, 5th ed. Boston, Little, Brown & Company, 1995, 387–429.

ГЛАВА 63. ДИСПЛАЗИИ КОСТЕЙ И СУСТАВОВ

Edmund H. Hornstein, D.O.

1. Что такое дисплазия костей или суставов?

Дисплазия – это термин, обозначающий аномальный рост, формирование. Применительно к костной системе им определяется группа состояний, при которых имеют место аномалии роста эпифиза, метафиза, физиса или диафиза развивающейся кости. Эти аномалии могут давать соответствующую симптоматику и даже приводить к гибели больного, но они также встречаются как неожиданные находки на рентгенограмме. В широком смысле слова эти нарушения называются **остеохондродисплазиями**. Большинство синдромов достаточно редки и выходят за пределы врачебного интереса в большинстве клинических ситуаций.

2. Почему следует рассматривать дисплазии костей и суставов в аспекте ревматологии?

- Диспластические синдромы могут проявляться нарушением функции костно-мышечной системы или болью, которые напоминают черты других ревматологических синдромов.
- Ранняя диагностика и своевременное начало лечения некоторых дисплазий могут предупредить или уменьшить в дальнейшем инвалидизацию и боли.
- Многие хондродисплазии носят наследственный характер, поэтому точный диагноз позволяет проводить соответствующую генетическую консультацию.

3. Как классифицировать остеохондродисплазии?

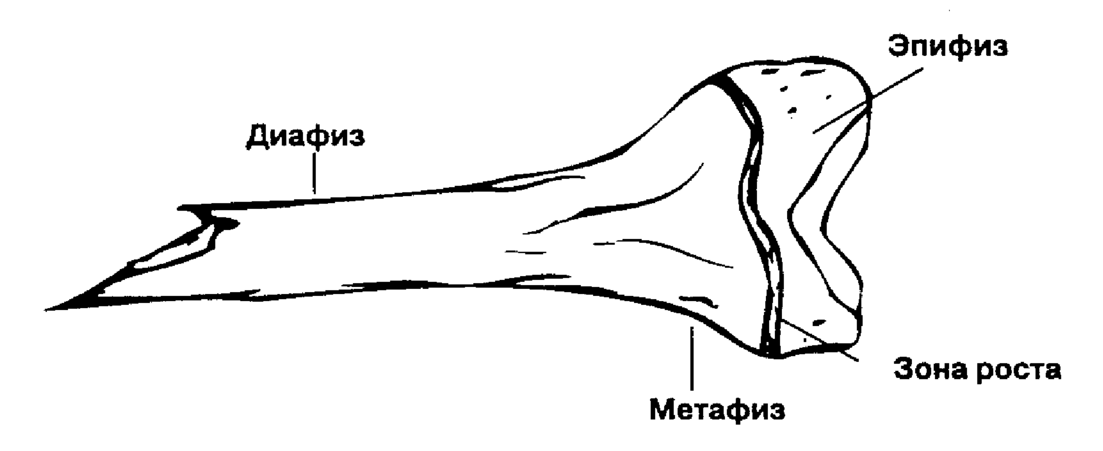
Существует много классификаций данных синдромов. С практической стороны полезно группировать заболевания в зависимости от того, в каком отделе кости отмечаются выраженные нарушения ее развития. Для облегчения запоминания такой наиболее простой группировки существует мнемонический ключ **EMPD** (empty – пустой):

E (**E**piphysis) – дисплазия эпифиза. Эпифиз является областью вторичной оссификации и концевой частью длинной трубчатой кости. Для правильного формирования суставной поверхности необходимо нормальное развитие эпифиза.

M (**M**etaphysis) – дисплазия метафиза. Метафиз более широкая, чем эпифиз, часть трубчатой кости между диафизом и физисом.

P (**P**hysis) – дисплазия физиса. Физис, или эпифизарная хрящевая пластинка, отделяет метафиз от эпифиза во время роста кости. Это главная область кости, отвечающая за ее рост в длину.

D (Diaphysis) — дисплазия диафиза. Диафиз — это основная часть длинной трубчатой кости, ее ось. Он состоит из губчатой и кортикальной частей и покрыт надкостницей.



4. Каковы отличительные признаки дисплазии эпифиза?

Дисплазия эпифиза характеризуется аномальной оссификацией растущего эпифиза. Конечные морфологические аномалии центров окостенения используются для определения разных подтипов этой категории. Наиболее важны с точки зрения ревматолога дисплазии эпифиза — это множественная дисплазия эпифиза и спондилоэпифизальная дисплазия.

5. Как клинически проявляется множественная дисплазия эпифиза?

Обычно пациенты жалуются на симметричные боли в тазобедренных, коленных, лучезапястных и голеностопных суставах. Часто этим болям сопутствуют боли в спине. Отмечается ограничение движений в пораженных суставах. На рентгенограмме находят беспорядочные, ровные по форме и маленькие центры окостенения в детском возрасте и деформированную суставную поверхность после закрытия метафизарной пластинки (физиса). Отмечается выраженное поражение длинных костей верхних и нижних конечностей. Позвонки обычно уплощены (платиспондилия), с неровными краями. Взрослые больные небольшого роста (пропорционально тяжести заболевания). В итоге развивается инвалидизирующий дегенеративный артрит. Симптоматика появляется в доподростковом периоде и может быть неявной до юношеского возраста. Она зависит от тяжести деформации эпифизов костей.

6. Какие состояния могут быть ошибочно приняты за множественную дисплазию эпифиза?

Воспалительный артрит. Боль и симметричное поражение суставов иногда ошибочно воспринимаются за артрит инфекционной этиологии. Отсутствие признаков воспаления — достаточный повод для исключения этого заболевания.

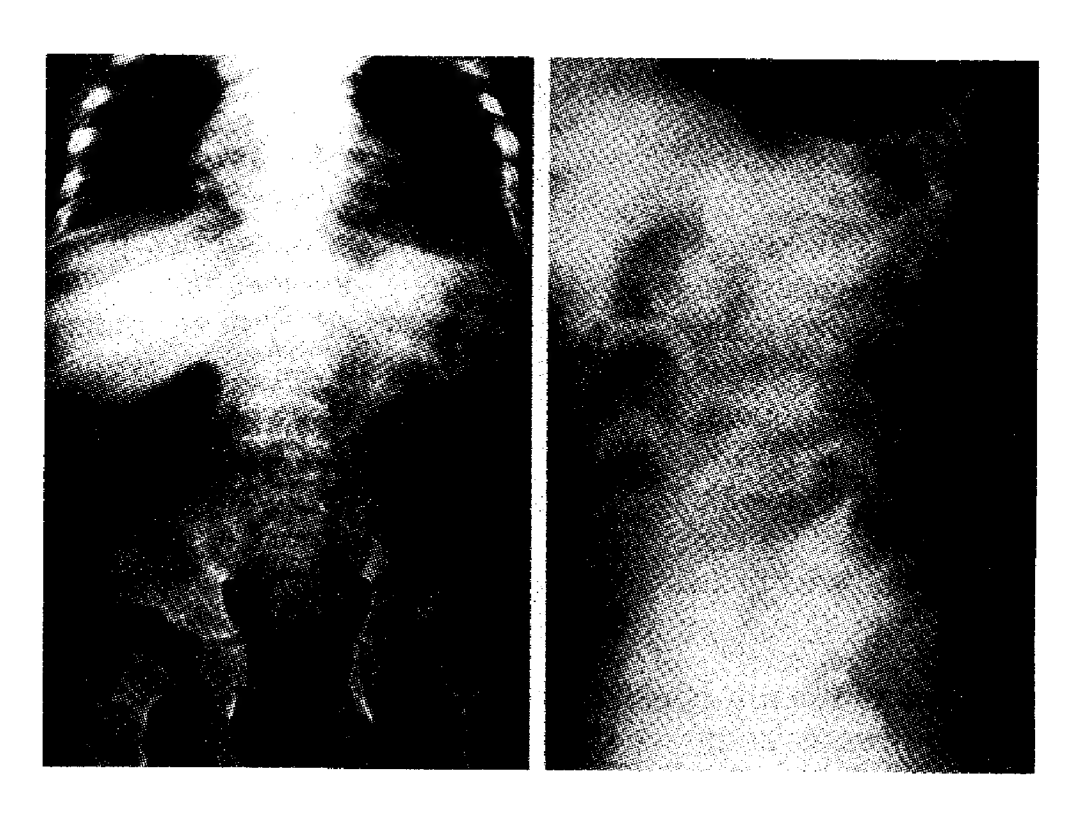
Гипотиреоз. Скрытый гипотиреоз приводит к постепенному развитию аномалий скелета, которые могут сильно напоминать таковые при некоторых врожденных дисплазиях эпифиза.

Необходимо каждый раз, когда предполагается диагноз дисплазии эпифиза, проверять функцию щитовидной железы.

Ювенильные остеохондрозы. Эти заболевания, включая болезнь Легга–Кальве–Пертеса (Legg–Calvé–Perthes), рентгенологически похожи на дисплазию, однако при них обычно поражается один сустав.

7. Опишите типичную рентгенологическую картину спондилоэпифизальной дисплазии.

Спондилоэпифизальная дисплазия — группа заболеваний, объединенных сходной рентгенологической картиной: выраженная **платиспондилия** (короткие уплощенные позвонки), связанная с **нарушением оссификации эпифизов**. Аномалии позвоночника значительные, и постановка диагноза облегчается наличием нарушения роста позвоночного столба.



8. Почему позднюю спондилоэпифизальную дисплазию и позднюю спондилоэпифизальную дисплазию с прогрессирующей артропатией иногда путают с ювенильным ревматоидным артритом?

Оба эти заболевания являются сцепленными с Х-хромосомой рецессивными формами патологии, при которых отмечается увеличение концевых частей длинных трубчатых костей верхних конечностей, что при обычном осмотре может быть ошибочно принято за проявления ревматоидного артрита.

9. Какие аномалии характерны для дисплазий метафизов?

Эти формы дисплазий развиваются в результате либо нарушения формирования, либо разрушения губчатой части кости в процессе ее развития. С точки зрения ревматолога важными дисплазиями этой категории являются гипофосфатазии и краниометафизарные дисплазии.

10. Какова первичная дифференциальная диагностика при гипофосфатазиях?

Гипофосфатазии могут напоминать рахит в детском возрасте и остеомаляцию у взрослых. Трудноуловимые рентгенологические признаки позволяют обнаружить разницу, но диагноз гипофосфатазии в конечном счете строится на более основательных данных: выявляются исключительно низкая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови наряду с высоким содержанием в моче и сыворотке крови фосфорилэтаноламина. Предполагать наличие гипофосфатазии необходимо при любом случае рахита или остеомаляции.

11. Перечислите основные сходные признаки различных форм краниометафизарной дисплазии.

Суставная боль, мышечная слабость, сколиоз, патологические переломы, *genu valga*, колбовидная деформация длинных костей Эрленмейера (Erlenmeyer). Аномалии черепа включают: выраженность надбровных дуг, широкий плоский нос, гипертелоризм, аномалию зубного прикуса и склерозированные толстые кости свода черепа.

12. Одним из наиболее частых синдромов остеохондродисплазии является синдром, который считается дисплазией физиса и приводит к карликовости. Назовите этот синдром.

Ахондроплазия. Эта дисплазия физиса наследуется по аутосомно-доминантному типу, хотя, возможно, в большинстве случаев имеют место спонтанные мутации. Она рассматривается как диспропорциональная карликовость с ризомелией (проксимальная часть конечности короче дистальной) укороченных конечностей, макроцефалией с выраженными лобными буграми и некоторой гипоплазией лицевого отдела. Обычно отмечают увеличенный поясничный лордоз и сгибательные контрактуры в локтевых и тазобедренных суставах. Интеллект нормальный. Средний рост взрослого мужчины — 130 см, женщины — 122,5 см. Ревматологические осложнения могут быть обусловлены сужением позвоночного канала и симптомами сдавления спинного мозга, а также дряблостью связочного аппарата коленного сустава, что вызывает жалобы пациента на боль и приводит к раннему развитию дегенеративного процесса.

13. Где выявляются аномалии формирования кости при диафизарных дисплазиях?

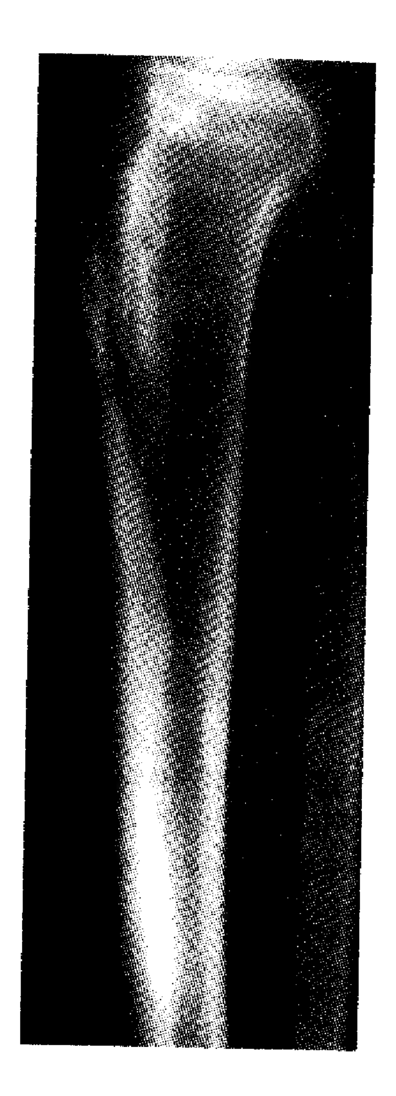
Дисплазии диафизов происходят из-за нарушения формирования эндостальной или периостальной части кости. Эти дисплазии можно подразделить на гиперплазии и гипоплазии. Несовершенный остеогенез считается гипопластической диафизарной дисплазией (глава 59).

15. Другая диафизарная дисплазия имеет клинические и рентгенографические признаки, сходные с гипертрофической легочной артропатией, включая пальцы в виде барабанных палочек, болезненные отечные суставы, увеличение периостальной части кости, но при этой дисплазии отмечают толстую морщинистую, как у слона, кожу. Назовите заболевание.

Пахидермопериостоз. Литературный перевод термина описывает все основные проявления этого страдания.

14. Мужчина двадцати одного года жалуется на боли в нижней части ног и отеки, которые постепенно сливаются. Проведено рентгенологическое обследование (см. рисунок). Что это за заболевание?

Мелореостоз — ненаследственная идиопатическая диафизарная дисплазия. Пациент жалуется на суставные боли, которые начинаются обычно в позднем детском возрасте или юношестве. Другие проявления этого редкого заболевания включают: снижение амплитуды движений в суставах, их контрактуру или анкилоз, нарушения роста, деформацию стоп, дистрофию кожи, мышц, изменения мягких тканей над пораженной костью. На рентгенограмме выявляются характерные плотные, волнообразные разрастания периостальной части кости, которые описываются как воск, стекающий по свече.



16. Мальчик 15 лет при осмотре жалуется на боли в верхней части спины, травму грудного отдела позвоночника отрицает. Боль усиливается при движении, в покое стихает и не связана с утренней скованностью. При осмотре выявлены только тенденция к увеличению грудного кифоза с небольшой болезненностью при пальпации в нижней части грудной клетки сзади по средней линии и небольшой спазм паравертебральных мышц. По лабораторным данным, отмечается нормальная СОЭ, нет изменений биохимического и клинического анализов крови. Данные, приведенные в описании рентгенограммы, указывают на болезнь Шейерманна. В чем здесь "загвоздка"?

Позвоночный остеохондрит, или болезнь Шейерманна (Sheuermann),– возрастная аномалия оссификации замыкательных пластинок позвонков, наболее часто наблюдаемая в грудном отделе позвоночника, но также в пояснично-грудном и поясничном отделах. Она встречается у подростков и в 60 % случаев симптоматична, но может обнаруживаться как находка при рентгенологическом исследовании, выполненном по другой причине. На рентгенограмме обращают на себя внимание клиновидные изменения нескольких позвонков с клином, обращенным кпереди, с узлами Шморля (грыжи Шморля) и неровностью их замыкательных пластинок. Патогенез болезни неясен, но существует наследственная слабость замыкательных пластинок, обнаруживаемая у больных. Эта слабость, как считают, приводит к просачиванию материала межпозвонкового диска в тело позвонка, что, в свою очередь, приводит к нарушению роста и описанной выше рентгенологической картине. Лечение обычно носит симптоматический характер и направлено на ограничение увеличения грудного кифоза. Иногда требуется хирургическое вмешательство.



17. У новорожденной девочки отмечается воспроизводимый щелчок при сгибании и отведении правой ножки (симптом Ортолани). Подозревается наличие у ребенка врожденного вывиха бедра. Как подтвердить диагноз? Что сообщить родителям?

Врожденный вывих бедра, или дисплазию, обнаруживают сразу после рождения при физикальном осмотре и проведении проб, таких как симптом Ортолани (Ortolani), и провоцируя вывих нестабильного бедра и последующее изменение его формы (симптом Барлоу [Barlow]). Рентгенограмма в переднезадней проекции довольно трудна для интерпретации в первые недели жизни, но другие исследования, как то ультразвуковое исследование, компьютерная томография и МРИ, более чувствительны.



Рентгенограмма взрослого человека с врожденной дисплазией тазобедренного сустава, которому не проводилось лечение в детстве. Отмечаются выраженные дегенеративные изменения, мелкая вертлужная впадина и деформированная головка бедренной кости

Врожденная дисплазия тазобедренного сустава имеет хороший прогноз, если она выявлена сразу после рождения. Лечение включает фиксацию нижних конечностей в положении абдукции, что позволяет головке бедра полностью занимать мелкую ацетабулярную впадину. Если диагноз поставлен поздно, то лечение заболевания сложно и может потребоваться ортопедическое вмешательство. При отсутствии лечения возникает ранний остеоартрит, и тогда уже требуется полная пластика головки бедренной кости.

Избранная литература

Altman R. D., Tenenbaum J. Hypertrophic osteoarthropathy. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1545–1563.

Borenstein D. G., Wiesel S. W. Vertebral osteochondritis. In: Borenstein D. G., Wiesel S. W., Boden S. D. (eds). Low Back Pain: Medical Diagnosis and Comprehensive Management, Philadelphia, W. B. Saunders, 1989, 227–229.

Clark R. N. Congenital dysplasias and dwarfism. Pediatr. Rev., 12(5): 149–159, 1990.

Horton W. A., Hall J. G., Scott C. I. et al. Growth curves for height for diastrophic dysplasia. Spondyloepiphyseal dysplasia congenita and pseudoachondroplasia. Am. J. Dis. Child., 136: 316–319, 1982.

Kozlowski K. Metaphyseal and spondylometaphyseal chondrodysplasias. Clin. Orthop., 114: 83–93, 1976.

Lateur L. M. Bone and joint dysplasias. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Slide Atlas of Rheumatology. St. Louis, Mosby, 1994, sect 7, unit 3, 45.3–45.10.

Lowe T. G. Scheuermann disease. J. Bone Joint Surg., 72A: 940–945, 1990.

Pyeritz R. E. Heritable disorders of connective tissue. In: Schumacher H. R. (ed.): Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed., Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 249–255.

Scott C. I. Achondroplastic and hypochondroplastic dwarfism. Clin. Orthop., 114: 18–30, 1976.

Spranger J. The epiphyseal dysplasias. Clin. Orthop., 114: 47–59, 1976.

Steinberg M. E., Steinberg D. R. Osteonecrosis. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders. 1993, 1628–1650.

Townsend D. J., Tolo V. T. Congenital dislocation of the hip. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 183–186, 1994.

Wenger D. R. Legg-Perthes disease. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Slide Atlas of Rheumatology. St. Louis, Mosby, 1994, sect 7, unit 3, 42.1–42.4.

XI. Несуставные и регионарные заболевания опорно-двигательного аппарата

Было бы здорово понимать, что такое боль во всех ее значениях.
Петер Мере Латам (1789–1875)
Поясница — пересечение духа и тела.
Вольтер (1694–1778)

ГЛАВА 64. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПАЦИЕНТУ С БОЛЯМИ В ШЕЕ И ПОЯСНИЦЕ

Danny C. Williams, M.D.

1. При каких ревматических заболеваниях поражается шея?

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ПРИЗНАКИ
Ревматоидный артрит	Подвывих C_I–C_{II} (атлантоаксиального сустава)
Ювенильный хронический артрит	Слияние C_{II}–C_{III}, подвывих C_I–C_{II}
Анкилозирующий спондилит	Анкилоз, перелом C_V–C_{VI}
Диффузный идиопатический скелетный гиперостоз	Оссификация передней продольной связки
Остеоартрит	Спондилез C_V–C_{VII}
Полимиозит	Слабость мышц-сгибателей
Ревматическая полимиалгия	Боль и тугоподвижность
Фибромиалгия	Локальная болезненность C_{II}, C_V–C_{VII}

2. Что обозначает "полное" и "частичное" ограничение при проверке амплитуды движений в суставе?

Полное ограничение отмечается при *тотальном* поражении сустава, что является признаком воспалительного ревматического заболевания (например ревматоидного артрита). В противоположность этому, *механические* и *дегенеративные* нарушения *частично* ограничивают движения в суставе в нескольких плоскостях. Аналогичный принцип применяют при описании поражений грудного и поясничного отделов позвоночника.

3. Как дифференцировать "поражение костей" от "поражения мышц" у пациента, жалующегося на боли в шее?

Сравнивают активные и пассивные движения в суставе. Проверку пассивных движений в шее лучше всего осуществлять, поместив руку на затылок пациента и поддерживая его голову в лежачем положении тела (на спине). Так можно установить объем движения шеи во всех направлениях: сгибание, разгибание, боковая ротация и боковой наклон. Если во время боковой ротации и наклона головы пациент отмечает на *ипсилатеральной* стороне дискомфорт, то можно предполагать "*поражение костей*".

Боль или напряжение на *контрлатеральной* стороне чаще свидетельствует о "поражении мышц". Боль при пальпации остистых отростков и/или фасеточных суставов обычно отмечается при *костной* патологии.

Проверку пассивных движений *не проводят*, если предполагается наличие нестабильности шейного отдела позвоночника!

4. Что такое прием Спурлинга (Spurling)?

Давление рукой на голову пациента в положении его сидя при ротации и сгибании головы в сторону предполагаемого поражения для выявления компрессии нервного корешка в отверстиях шейных позвонков. Немедленное возникновение боли и парестезий, иррадиирующих в руку,– признак шейной радикулопатии.

Прием Спурлинга *не проводят*, если имеется подозрение на наличие нестабильности или перелома в шейном отделе позвоночника!

5. Какие признаки помогают приблизительно определить уровень поражения нервных корешков в шейном отделе позвоночника?

НЕРВНЫЙ КОРЕШОК	ПОТЕРЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ	ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ	РЕФЛЕКС
C_5 (5 %)	Боковая поверхность плеча	Дельтовидная мышца, двуглавая мышца	С двуглавой мышцы
C_6 (35 %)	Боковая поверхность предплечья, большой и указательный пальцы	Разгибатели кисти, двуглавая мышца	Радиальный[1]
C_7 (35 %)	Средний палец	Сгибатели кисти, разгибатели пальцев, трехглавая мышца	С трехглавой мышцы
C_8 (25 %)	Медиальная поверхность предплечья, безымянный палец, мизинец	Сгибатели пальцев, разгибатель большого пальца	Нет
Th_1 (редко)	Медиальная поверхность плеча	Отводящие мышцы пальцев	Нет

[1] Рефлекс плечелучевой мышцы.

6. Сравните признаки миелопатии и радикулопатии в шейном отделе позвоночника.

ПРИЗНАК	МИЕЛОПАТИЯ	РАДИКУЛОПАТИЯ
Этиология	Сдавление спинного мозга	Сдавление нервного корешка
Боль в шее	Вариабельна	Вариабельна
Поражение черепных нервов	Изредка	Никогда
Потеря чувствительности	Парестезии/онемение по типу "перчаток и носков" (все конечности)	Легкое касание/булавочный укол (дерматом верхних конечностей)
Мышечная слабость		
ранняя	Все конечности (диффузная)	Миотом верхних конечностей
поздняя	Спастический парапарез, тетрапарез	Миотом верхних конечностей
Глубокие сухожильные рефлексы	Верхние конечности (снижены), нижние конечности (повышены)	Верхние конечности (снижены)
Патологические рефлексы	Симптомы Бабинского и Хоффманна	Нет
Симптом Лермитта	Изредка	Никогда
Нарушение функции мочевого пузыря	Задержка мочи, недержание мочи	Нет
Спинальный автоматизм	"Прыгающие ноги"	Нет

7. Что такое симптом Лермитта (Lhermitte)?

Это жалобы пациента на чувство "прохождения тока" по позвоночнику при быстром сгибании шейного отдела позвоночника. Прием может также вызывать парестезии и слабость мышц в конечностях. Симптом Лермитта отмечается у некоторых больных с синдромом сдавления спинного мозга.

8. Каковы основные причины болей в нижней части спины?

- Воспаление.
- Дегенеративные процессы.
- Травма.
- Метаболические расстройства.
- Инфекции.
- Опухоли.
- Врожденные заболевания.
- Психогенные причины.

9. Перечислите основные вопросы, которые следует задать больному с болью в нижней части спины при сборе анамнеза.

Для лучшего запоминания можно использовать мнемоник **P-Q-R-S-T** (названия зубцов на электрокардиограмме):

P — (provocative and palliative factors) провоцирующие и облегчающие боль факторы
Усиливается ли боль при сгибании или разгибании?
Усиливается или ослабляется боль в положении лежа? Сидя? Стоя?
Что усиливает и ослабляет боль?
Усиливается ли симптоматика при кашле? Чихании? При пробе Вальсальвы?

Q — (quality of pain) характер боли
Боль тупая, острая, жгучая, связана с покалываниями или онемением?

R — (radiation of pain) иррадиация боли
Иррадиирует ли боль в ноги?
Есть нарушения функции кишечника, мочеиспускания?

S — (severity) тяжесть боли и других системных симптомов
Вынуждает ли боль спокойно лежать на спине или пациент корчится от боли?
Имеются ли связанные с болью лихорадка или похудание?

T — (timing of pain) время появления боли
Когда боль началась?
Есть ли боли ночью?
Были ли раньше травмы спины?

10. Как на основе данных анамнеза распределяются боли в спине по категориям?

ПРИЗНАК	МЕХАНИЧЕСКАЯ	ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ	МЯГКИХ ТКАНЕЙ	ИНФИЛЬТРАТИВНАЯ
Локализация боли	Диффузная	Диффузная	Диффузная	Очаговая
Симметричность	Односторонний процесс	Двусторонний процесс	Генерализованный процесс	По средней линии
Начало	Вариабельно	Подострое	Подострое	Постепенное
Вероятная причина	Травма, спондилез	HLA-B27 ?	Плохой сон, стресс	Инфекции, рак
Утренняя скованность	< 30 мин	> 1 ч	Вариабельна	Нет
Реакция на физическую активность	Усиление	Ослабление	Вариабельна	Постоянные боли
Реакция на покой	Ослабление	Усиление	Вариабельна	Постоянные боли
Ночные боли	Слабые	Средние	Средние	Сильные
Системные заболевания	Нет	Да	Нет	Возможны

Механическая (остеоартрит); воспалительная (анкилозирующий спондилит); мягких тканей (фибромиалгия); инфильтративная (инфекции или злокачественные процессы).

11. Какие симптомы характерны при наличии серьезных причин болей в спине?

Чаще всего боли в нижней части спины имеют механический характер и проходят в течение от нескольких дней до 1–2 мес. Перечисленные признаки свидетельствуют о серьезных причинах боли.

- Неослабевающая боль при перемене положения тела, уменьшающаяся в покое или проходящая при положении пациента на спине с согнутыми ногами (инфекции, опухоли, повреждения костей).
- Лихорадка, озноб, похудание (инфекции, опухоли).
- Пациент корчится от боли и не может из-за нее лежать (расслаивающая аневризма аорты, почечная колика, разрыв органа).
- Боль, усиливающаяся при ходьбе и разгибании позвоночника, иррадиирующая в ноги и уменьшающаяся при наклоне вперед в положении сидя (сдавление спинного мозга).
- Боль и скованность (длительностью более 30 мин), усиливающаяся утром у пациента моложе 40 лет (спондилоартропатия).
- Двусторонняя иррадиация боли (опухоль, грыжа межпозвонкового диска, спондилоартропатия).
- Наличие неврологической симптоматики: нарушение движений/чувствительности, нарушение функции мочевого пузыря, анестезия промежности, симптом Бабинского, клонус стопы (сдавление нервного корешка, опухоль, грыжа межпозвонкового диска).
- Боль, продолжающаяся дольше 2 мес.

12. Что такое ишиас?

Ишиас можно определить как боль в спине, *иррадиирующая* по одной ноге ниже колена. Боль, как правило, острая, стреляющая или жгучая. Иногда возникают чувство онемения и парестезии в соответствующем дерматоме нижних конечностей. *Проба Вальсальвы* или сгибание и разгибание позвоночника могут усиливать симптомы. Возникновение боли обусловлено раздражением нервных корешков и обычно является следствием спондилеза поясничного отдела.

13. Какие физикальные признаки используются для *приблизительного* определения уровня поражения нервного корешка?

СЕГМЕНТ	НАРУШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ	ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ	РЕФЛЕКСЫ
L_4	Передняя поверхность ноги, медиальная поверхность стопы	*M. tibialis anterior* (дорсальное сгибание стопы)	Рефлекс с надколенника
L_5	Боковая поверхность ноги, большой палец ноги	*M. extensor hallucis longus* (разгибание большого пальца)	Нет
S_1	Задняя поверхность ноги, боковая поверхность стопы	Перонеальная группа мышц (выворачивание стопы)	Ахиллов рефлекс

14. В чем разница между тестом поднятых выпрямленных ног (проба Ласега) и тестом натяжения бедренного нерва?

Оба приема используются для выявления раздражения нервных корешков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Проба натяжения бедренного нерва проводит-

ся для определения поражения верхних поясничных корешков (L_2–L_4). В положении пациента на боку врач максимально сгибает его колено и в то же время разгибает ногу в тазобедренном суставе. Появление боли на передней (L_2, L_3) или медиальной (L_4) поверхности бедра — признак повреждения поясничных корешков. Проба с поднятыми выпрямленными ногами проводится для определения поражения корешков седалищного нерва в положении на спине. Врач поднимает выпрямленные ноги пациента до угла в 70°. Боль в соответствующем дерматоме возникает при угле подъема между 30° и 70°, что и свидетельствует о раздражении седалищного нерва.

15. Что такое стеноз позвоночного канала?

Стеноз позвоночного канала в поясничном отделе — это неврологическое расстройство, которое клинически может проявляться радикулопатией, ложной хромотой (псевдохромота), синдромом конского хвоста. Сдавление спинного мозга происходит в результате сужения просвета позвоночного канала вследствие остеофитоза и спондилеза в поясничном отделе позвоночника. Обычно у больного отмечается хромота нейрогенной природы при отсутствии сосудистых заболеваний. Симптомы усиливаются при разгибании спины и уменьшаются при сгибании, что приводит к формированию классической позы обезьяны.

16. Что такое тест Шобера (Schober)?

Измерение движения пояснично-грудного отдела позвоночника при сгибании и разгибании. Наносят две отметки по средней линии (через 10 см друг от друга) в положении пациента стоя. Одна точка находится на уровне между "ямочками Венеры" (верхнезадние ости подвздошной кости), а другая — выше. Затем повторно измеряют расстояние между точками при максимальном сгибании позвоночника. Разность величин, полученных в положении сгибания и разгибания, меньше 5 см свидетельствует о наличии спондилита. Ограничение бокового сгибания и ротации подтверждает диагноз. (Глава 38, рисунок.)

17. Как поставить диагноз сакроилеита по клиническим признакам?

Сакроилеит можно клинически подтвердить при компрессии таза, проведении **пробы Патрика** (Patrick) и по наличию **симптома Ганслена** (Gaenslen). Двусторонняя компрессия передних частей гребней подвздошной кости к средней линии тела в положении пациента на спине может вызывать боль в подвздошно-крестцовом сочленении. Проба Патрика проводится следующим образом: пациента просят согнуть ногу в коленном и тазобедренном суставах, отвести ее и ротировать кнаружи так, чтобы пятка этой ноги касалась колена другой (*Flex, ABduct, Externally Rotate [FABER]*). Затем надавливают на отведенное колено и крыло подвздошной кости противоположной стороны. Если возникает боль в контрлатеральной отведенному колену половине таза, это признак сакроилеита. При проведении пробы Ганслена пациента сначала просят согнуть ноги в коленных и тазобедренных суставах в положении лежа на спине. Затем — подвинуться на край кушетки так, чтобы одна ягодица свешивалась, и разогнуть другую ногу. Если данная манипуляция вызывает дискомфорт в подвздошно-крестцовом отделе, предполагают сакроилеит. (Глава 38, рисунок.)

18. Что такое синдром конского хвоста?

Это клинический комплекс, включающий боли в нижней части спины, двигательные нарушения в нижних конечностях, анестезию промежности и нарушение функции мочевого пузыря и прямой кишки. Данный синдром чаще всего обусловлен

грыжевым выпячиванием центрального межпозвонкового диска в направлении крестцовых нервных корешков. Изредка его причинами могут быть анкилозирующий спондилит и опухолевый процесс. При обнаружении этого синдрома у пациента с болью в спине механического происхождения необходимо экстренное хирургическое вмешательство.

19. Каковы показания к рентгенологическому обследованию пациента с болями в нижней части спины?

- Отсутствие улучшения состояния или снижения симптоматики, особенно если боли длятся больше месяца при соответствующем лечении.
- Острое начало болей у пациента моложе 15 и старше 50 лет без данных о травме в анамнезе.
- Боль в спине после тяжелой травмы.
- Сильная боль.
- Сакроилеит.
- Боль, не уменьшающаяся в положении лежа.
- Больные с опухолевыми процессами, способными метастазировать в кости (опухоли предстательной железы, молочной железы, почек, легких, щитовидной железы).
- Жалобы на лихорадку, похудание.
- Деформации позвоночника.
- Данные о переломах позвонков и хирургических вмешательствах на позвоночнике в анамнезе.

20. Дайте определения понятиям "спондилез", "спондилит", "спондилолизис", "спондилолистез".

Спондилез – дегенеративный процесс (например остеоартрит) межпозвонковых дисков и/или апофизеальных (фасеточных) суставов. Естественный лордоз позвоночника около C_V и L_{III}–L_V, как нам кажется, предрасполагает к этим дегенеративным изменениям. Спондилез шейного отдела позвоночника — наиболее частая причина болей в шее.

Спондилит характеризуется наличием воспаления позвоночного столба. Это классический признак спондилоартропатий (например анкилозирующего спондилита). Воспалительное повреждение встречается при позвоночном энтезисе.

Спондилолизис — это дефект (разделение) межсуставной части, костной пластинки, соединяющей верхний и нижний суставные отростки позвонка. Как правило, данное состояние обусловлено врожденной дисплазией, дегенеративными заболеваниями и/или травмой.

Спондилолистез отмечается при смещении вперед вышележащего позвонка (подвывих) из-за дефекта межсуставной части позвонка (спондилолизиса). Спондилолизис с спондилолистезом или без является наиболее частой причиной *структурных* болей в спине.

21. В каких случаях больному с болью в нижней части спины необходимо проведение электромиографии?

ЭМГ показана всем больным с болью в нижней части спины, имеющим признаки и симптомы радикулопатии. Она проводится не позднее, чем через три недели после появления симптоматики, и при неясности диагноза, а также при необходимости оп-

ределить тяжесть поражения нервов или анатомическое местонахождение диска, ущемляющего нервный корешок, перед предстоящим хирургическим вмешательством. Результаты ЭМГ ценны только при сопоставлении с данными анамнеза, осмотра и рентгенологического исследования. Если при физикальном обследовании, ЭМГ и рентгенографии получены согласующиеся данные об анатомическом положении диска, в результате смещения которого происходит ущемление нервного корешка, вероятность улучшения симптоматики после хирургического удаления диска максимальна.

22. Когда проводят компьютерную томографию и магнитно-резонансное исследование пациенту с болью в нижней части спины?

Большинству пациентов с болью в нижней части спины проводить эти дорогостоящие исследования не нужно. Они показаны, если диагноз неясен или их результаты необходимы для дальнейшего наблюдения и лечения. Если у пациента с диагнозом радикулопатии отмечается положительная динамика при консервативном лечении, эти исследования не проводят. Но больному с поясничной радикулопатией без динамики после лечения они необходимы для уточнения этиологии процесса (диск, опухоль, остеофит) и его локализации перед возможной хирургической операцией. Результаты КТ и МРИ интерпретируются в соответствии с данными анамнеза, физикального обследования, лабораторных и электрофизиологических исследований.

23. Какова чувствительность и специфичность различных диагностических тестов, используемых для подтверждения грыжи позвоночного диска? Как часто отмечаются патологические результаты у людей, не страдающих болью в поясничной области?

У больных с доказанными в ходе хурургического вмешательства грыжами поясничных дисков, вызвавшими компрессионную радикулопатию, чувствительность и специфичность следующие:

	ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ (%)	СПЕЦИФИЧНОСТЬ (%)
Электромиография	92	38
Компьютерная томография	92	88
Миелография	90	87
Магнитно-резонансное исследование	93	92

Важно отметить, что у 30–40 % людей, *не жалующихся* на боли в нижней части спины, при компьютерной томографии и миелографии определяются аномалии. Данные МРИ свидетельствуют, что 25–50 % таких пациентов имеют выпячивания или выступание межпозвонковых дисков на одном или более уровнях в поясничном отделе позвоночника. Следовательно, обнаружение выпячивания/выступание диска при МРИ у пациентов с болью в нижней части спины *обычно* случайны, в то же время грыжа диска, особенно с клиническими симптомами ущемления поясничных корешков, является основной причиной болей в спине.

24. Какие упражнения рекомендуется выполнять пациентам с механической болью в пояснице?

Физические упражнения играют важную роль в любой реабилитационной программе для больных с механической болью в нижней части спины. Лучше всего они подходят больным с редкими эпизодами болей и тем, у кого они быстро проходят. Физические упражнения важны для поддержания упругости отделов позвоночника.

Упражнения на сгибание (упражнения Вильямса [Williams]) показаны для снижения нагрузки на задние фасеточные суставы и для раскрытия межпозвонковых отверстий. Упражнения на разгибание (упражнения Мак-Кензи [MacKenzie]) снижают компрессионную нагрузку на межпозвонковые диски и, следовательно, показаны больным с радикулопатиями из-за грыжи межпозвонкового диска или дегенеративных процессов в нем. Упражнения, направленные на улучшение сгибания нижних конечностей и их силы, важны для нормальных движений пояснично-тазового отдела при приседаниях на корточки, наклонах и подъеме тяжестей.

25. Каков прогноз у больных с механической болью в пояснице?

Установлено, что 80 % людей в течение жизни жалуются на боли в спине. Несмотря на потенциально большое число страдающих, общий прогноз хороший. В течение 1 нед от эпизода болей 50 % больных отмечают улучшение; 75 % — в течение 1 мес; 87 % — в течение 3 мес; 93 % — после полугода. У остальных (7 %) боли продолжаются и развивается хроническая боль в пояснице.

Избранная литература

Borenstein D. G., Wiesel S. W. Low Back Pain. Philadelphia, W. B. Saunders, 1989.

Chang D. J., Paget S. A. Neurologic complications of rheumatoid arthritis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 19: 955, 1993.

Deyo R. A., Loeser J. D., Bigos S. J. Herniated lumbar intervertebral disc. Ann. Intern. Med., 112: 598, 1990.

Doherty M., Doherty J. Clinical Examination in Rheumatology. London, Wolfe Publishing Ltd, 1992.

Doherty M., Hazelman B. L., Hutton C. W. et al. Rheumatology Examination and Injection Techniques. London, W. B. Saunders, 1992.

Frymoyer J. W. Back pain and sciatica. N. Engl. J. Med., 318: 291, 1988.

Hoppenfeld S. Physical Examination of the Spine and Extremities. Norwalk, Appleton-Century-Crofts, 1976.

Kelly W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby-Year Book Europe Limited, 1994.

McCarty D. J. (ed.). Arthritis and Allied Conditions, 11th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1989.

Jensen M. C., Brandt-Zawadzki M. N., Obuchowski N. et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. N. Engl. J. Med., 331: 69–73, 1994.

ГЛАВА 65. ФИБРОМИАЛГИЯ

Mark Malyak, M.D.

1. Дайте определение ревматизма мягких тканей.

Ревматизмом мягких тканей называют группу болевых синдромов опорно-двигательного аппарата, которые развиваются вследствие патологических процессов во внесуставных и внекостных периартикулярных тканях. Эти "мягкотканные" структуры включают в себя синовиальные сумки, сухожилия и их синовиальные влагалища, энтезы, мышцы и фасции. Общим для синдромов является то, что боль при ревматизме мягких тканей не обусловлена патологией структурных элементов, входящих в истинный сустав (как при артрите). Ревматизм мягких тканей может проявляться как точно определяемое поражение какой-либо одной периартикулярной структуры, синдромом местной миофасциальной боли или фибромиалгией.

Примером поражения **одной периартикулярной структуры** могут быть бурсит, тендинит, теносиновиит и энтезит, или энтезопатия (фасциит стопы). Хотя диффузные процессы соединительной ткани, такие как ревматоидный артрит и серонегативная спондилоартропатия, могут поражать эти мягкотканные структуры, вовлечение одного или нескольких периартикулярных образований при отсутствии болезни сустава свидетельствует о синдроме хронической повторной малой травмы или острого перерастяжения (болезнь "воина на отдыхе").

Синдром местной миофасциальной боли — это характеризующийся наличием триггерного участка в мышце, при пальпации которого появляется выраженная локальная болезненность с иррадиацией боли в конкретную область. Хотя чувство дискомфорта при синдроме местной миофасциальной боли локально, поражение обширнее, чем при бурсите или тендините. Он чаще затрагивает шею, нижнюю часть спины, плечо или область таза. Иногда его определяют как **локализованную фибромиалгию.**

2. Дайте определение фибромиалгии.

Критерии диагностики фибромиалгии

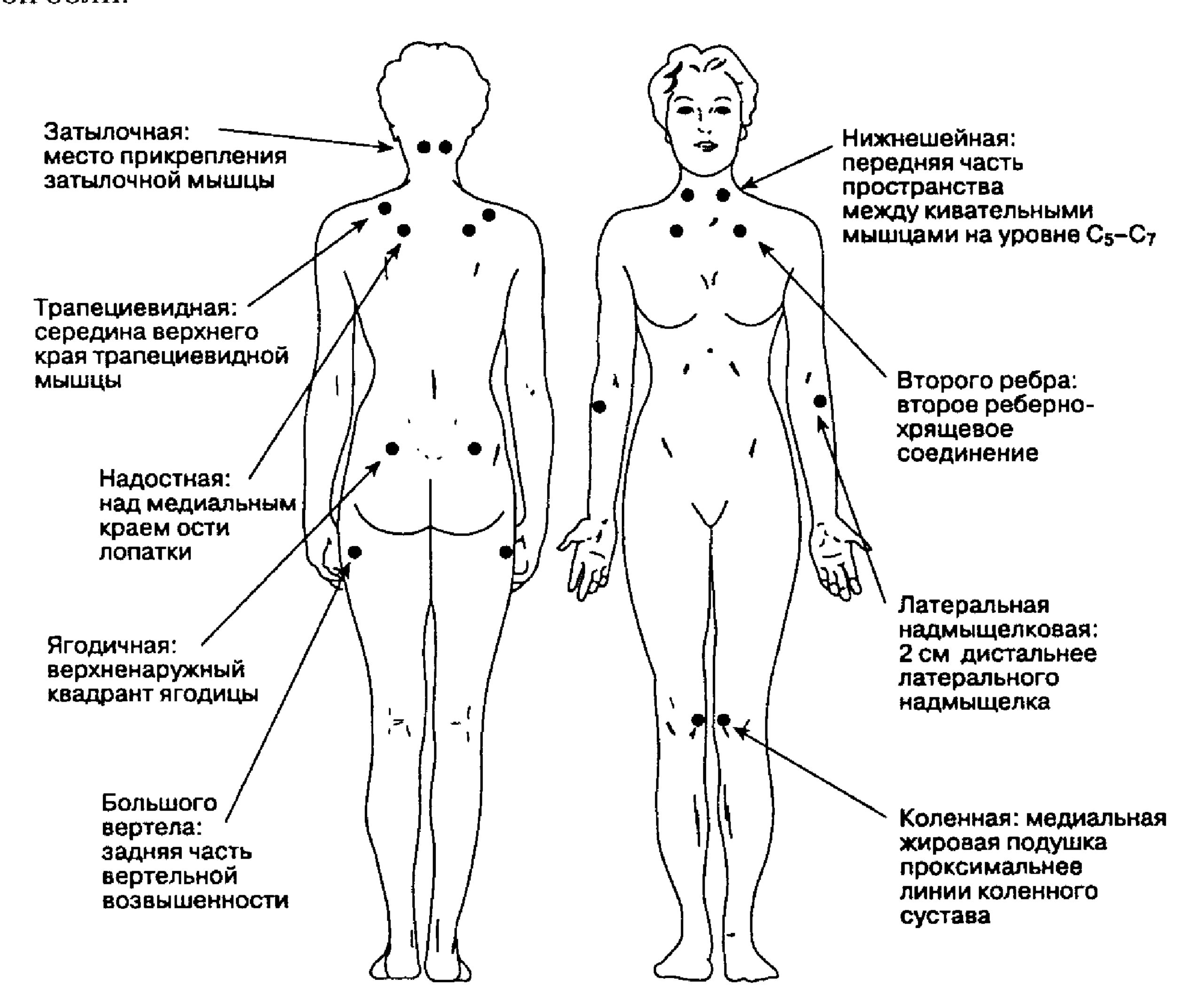
ПОСТОЯННЫЕ	ЧАСТО ПРИСУТСТВУЮЩИЕ
Анамнез	Анамнез
Хроническая диффузная боль	Утренняя скованность
Физикальное обследование	Усталость
Характерные болевые точки	Нарушение сна
Иногда — без особенностей	Депрессия
Лабораторные тесты	Беспокойство
Все в норме	Головная боль
	Парестезии
	Феномен Рейно

Фибромиалгия — это синдром хронической (> 3 мес) невоспалительной и неаутоиммунной диффузной боли неизвестной этиологии с характерными **болевыми точками**, выявляемыми при физикальном обследовании. Кроме того, пациенты жалуются на утреннюю скованность; сильную усталость; сон, не восстанавливающий силы; парестезии и проявление феномена Рейно. Физикальное обследование и лабораторные пробы не выявляют признаков воспаления или дегенеративных процессов в суста-

вах, костях и мягких тканях. Фибромиалгия протекает самостоятельно или сочетается со многими другими заболеваниями; иногда ее определяют как генерализованную фибромиалгию, или фиброзит.

3. Что такое болевые точки? Где они расположены при фибромиалгии?

По классификационным критериям фибромиалгии необходимо обнаружить 11 из 18 болевых точек, которые должны располагаться и выше и ниже талии и быть выявляемы в течение по крайней мере 3 мес. **Болевые точки** — это специфические области поверхности тела, которым присуща значительная болезненность в момент оказания на них точечного давления (4 кг/см^2, или давления, при котором отмечается побледнение большого пальца у специалиста, выполняющего пробу). Болевые точки у пациента с фибромиалгией более чувствительны к давлению, чем точки в тех же местах у лиц контрольной группы и безболезненные точки (**контрольные точки**) этого же пациента. Пальпация болевых точек, как правило, не вызывает иррадиации боли, что позволяет отличать их от триггерных точек, характерных для синдрома миофасциальной боли.



Расположение 18 (9 пар) специфических болевых точек при фибромиалгии. (Freundlich B., Leventhal L. The fibromyalgia syndrome. In: Schumacher H. R. Jr., Klippel J. H., Koopman W. J. (eds). Primer of the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 247–249; с разрешения.)

4. Что такое контрольные точки?

Контрольные точки — участки тела, которые при надавливании безболезненны. Они расположены на средней части лба; волярной поверхности средней части предплечья; передней поверхности средней части бедра и ногте первого пальца кисти. Конт-

рольные точки безболезненны у пациентов с фибромиалгией, в отличие от страдающих соматическими расстройствами.

5. У кого чаще всего развивается фибромиалгия? В каком возрасте?

Популяционные исследования не проводились, но считается, что частота фибромиалгии у взрослых примерно равна 0,5–5 %. 70–90 % больных – **женщины**. Тот факт, что представители белой расы составляют более 90 % больных, свидетельствует об избирательности процесса. **Средний возраст** лиц к началу заболевания – приблизительно 35–40 лет, но разброс значительный – чаще процесс начинается с 10 до 50 лет (т. е. от менархе до менопаузы). Симптомы фибромиалгии, встречающиеся впервые у больных старше 55–60 лет,– признаки других заболеваний (инфекции, опухоли, артрита), а не фибромиалгии.

6. Как отличить боль при фибромиалгии от боли при распространенном артрите?

У пациентов с фибромиалгией обычно боль диффузная, она может восприниматься как боль внутри сустава и/или мышц, поэтому ее иногда путают с болью при синдроме диффузного артрита (ревматоидный артрит или анкилозирующий спондилит). Боль, затрагивающая **осевой скелет**, всегда присутствует при фибромиалгии. Пациенты жалуются на боли в пояснице, шейном и/или грудном отделе позвоночника и описывают ее как **двустороннюю** в верхних или в нижних конечностях. Истинный артрит можно часто исключить при физикальном обследовании, поскольку при фибромиалгии **отсутствует выпот** в полости сустава, пролиферация синовии, деформации и местное повышение температуры. Наличие **множества болевых точек** при фибромиалгии также помогает отличить ее от диффузного артрита. Данные лабораторных и рентгенологических исследований при фибромиалгии в норме.

Фибромиалгия может быть самостоятельным заболеванием, а иногда сопутствует различным другим синдромам, включая артрит. Поэтому наличие артрита не исключает фибромиалгию, и наоборот. В связи с этим диагноз сопутствующей фибромиалгии можно поставить, если субъективные боль и системные симптомы преобладают над ожидаемой выраженностью объективных признаков артрита, выявляемых при физикальном осмотре, рентгенологическом и лабораторном исследованиях. Наличие диффузно расположенных болевых точек также свидетельствует в пользу сопутствующей фибромиалгии.

7. Расскажите о нарушениях сна, связанных с фибромиалгией.

Продолжительность МДГ-сна увеличена, по данным электроэнцефалографии, в четыре раза. Спокойное бодрствование с закрытыми глазами характеризуется альфа-волнами (8–13 Гц), в то же время бодрствование с открытыми глазами – бета-волнами (14–25 Гц). МДГ-сон I стадии – это переход от бодрствования, он в основном связан с тета-волновой активностью (4–7 Гц). Чем глубже сон, тем частота мозговых волн ниже (при IV стадии МДГ-сна дельта-волны (< 4 Гц) составляют 50 % волновой активности мозга). Именно дельта-волновой, или МДГ-сон IV стадии, отвечает за спокойный, освежающий и восстанавливающий силы сон.

Нарушения сна при фибромиалгии, называемые **альфа-дельта-сон**, характеризуются дезинтеграцией дельта-волнового сна частыми вторжениями альфа-активности. Поэтому продолжительность IV стадии МДГ-сна существенно сокращается. Такой характер сна неспецифичен для фибромиалгии и может наблюдаться в периоды эмоционального стресса, при состояниях, сопровождающихся хронической болью

(ревматоидный артрит и остеоартрит), при синдроме сонного апноэ и у некоторых людей в норме. Альфа-дельта-сон не обеспечивает восстановление сил и отдых.

8. Фибромиалгия — невоспалительное заболевание, при котором больные часто жалуются на утреннюю скованность и другие субъективные проявления, характерные для воспалительного процесса, что затрудняет постановку диагноза при первом посещении пациента. Опишите другие субъективные признаки фибромиалгии, которые, как считают, чаще свидетельствуют о наличии воспалительного заболевания, чем невоспалительного.

Большинство пациентов с фибромиалгией страдают от выраженного, часто изнуряющего утомления. Чувство усталости более выражено по утрам и усиливается при минимальной физической нагрузке. Оно возникает как общий симптом при системных воспалительных процессах (ревматоидный артрит), и его наличие не характерно для невоспалительных заболеваний, например для остеоартрита. Утомление или слабость при хронических воспалительных заболеваниях, вероятно, обусловлены циркулирующими провоспалительными цитокинами. При фибромиалгии же утомление и слабость вызваны не циркулирующими цитокинами, а нарушениями сна (альфа-дельта-сон).

Приблизительно 50 % больных субъективно ощущают **припухлость мягких тканей** вокруг сустава — признак истинного артрита, но при осмотре явления припухлости или другие признаки артрита не выявляются.

Парестезии, которые относятся к признакам воспалительного процесса, сдавления структур нервной системы или нейропатии, отмечаются примерно у 50 % больных фибромиалгией. Они могут быть локализованными или диффузными, распределяться по дерматомам. Больные часто субъективно отмечают мышечную слабость. Неврологическое обследование и определение скорости проведения по нервам/электромиография отклонений от нормы не выявляют.

Феномен Рейно встречается приблизительно у 10 % больных фибромиалгией, он может быть и у относительно здоровых людей, но более характерен для лиц, страдающих системным склерозом и другими диффузными заболеваниями соединительной ткани, включая ревматоидный артрит и системную красную волчанку.

Сухость конъюнктивы и слизистой оболочки полости рта встречается в 15 % случаев. Жалобы на сухость типичны для первичного и вторичного синдромов Шегрена, что осложняет диагностику фибромиалгии. Кроме того, пациенты, страдающие фибромиалгией, жалуются на тянущего характера головные боли, мигрень, симптомы раздражения кишечника, первичную дисменорею, депрессию или беспокойство.

9. Фибромиалгия часто встречается как самостоятельная болезнь, однако известно, что она сопутствует другим заболеваниям. Какие это заболевания?

Фибромиалгия может сочетаться с **синдромами, сопровождающимися болью**, включая ревматоидный артрит и остеоартрит. Хроническая боль при этих синдромах вызывает нарушение нормальной структуры сна, что характерно для фибромиалгии. В подобных случаях она (фибромиалгия) является действительно вторичным заболеванием, как, например, при **синдроме сонного апноэ**.

Фибромиалгия связана также с **синдромом раздраженной кишки, головной болью тянущего характера, мигренью, депрессией и первичной дисменореей.** Проявления этих состояний сходны в том числе и преимущественным распространением среди женщин, мышечными болями, нормальными лабораторными показателями или отсутствием патологических симптомов. Таким образом, эти состояния могут

быть отнесены к так называемым **расстройствам эмоциональной сферы**, имеющим сходные патофизиологические механизмы.

Отмечена связь между фибромиалгией и **синдромом хронической усталости**, и в действительности эти два синдрома имеют одинаковую клиническую картину. Наконец, фибромиалгия связана с **гипотиреозом** и **болезнью Лайма**.

10. Что такое синдром хронической усталости (СХУ)? Как он соотносится с фибромиалгией?

СХУ — заболевание с неизвестными этиологией и патогенезом, при котором отмечается сильная хроническая усталость, делающая больного неспособным выполнить обычную для него работу. Нередко присутствуют и другие симптомы: мышечная и суставная боль, головная боль, нарушения сна. При физикальном обследовании не отмечается признаков конкретной патологии и, особенно, хронического воспаления. Делались попытки связать СХУ с хронической активной вирусной инфекцией, в том числе с вирусом Эпштейна–Барр, но на данный момент отсутствуют убедительные доказательства того, что именно вирусная инфекция ответственна за возникновение симптоматики у большинства пациентов. Имеются данные, что при этом заболевании отмечаются многочисленные и тонкие нарушения в иммунологическом статусе больных: повышение концентрации определенных антител к вирусу Эпштейна–Барр, аномальное соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов, снижение функции нормальных клеток-киллеров, снижение количества в субпопуляциях иммуноглобулинов и скорости реакций замедленного типа. Некоторые из этих аномалий отмечены у больных с фибромиалгией. Также описаны патологические изменения в гипоталамо-гипофизарно-адреналовом тракте.

Предложено несколько гипотез, объясняющих возникновение симптомов и наблюдаемых иммунологических изменений при СХУ. Персистирующая вирусная инфекция — возможная, но далеко не универсальная для большинства случаев причина. Нейро-психо-иммуно-эндокринные взаимоотношения сейчас хорошо распознаны, и считается, что дисфункция одной из составляющих этой системы приводит к нарушениям в трех других. Так, первично при СХУ психическое расстройство предположительно могло бы привести к возникновению патологии в иммунной и эндокринной сферах. Вероятно, СХУ и фибромиалгия представляют собой одно и то же заболевание или являются признаками расстройств эмоциональной сферы.

11. Почему важно выявлять, сопутствует ли фибромиалгия подлежащему воспалительному заболеванию, например ревматоидному артриту?

Необходимо предусматривать у больного ревматоидным артритом наличие фибромиалгии, что позволит предупредить использование агрессивного метода лечения этого заболевания. Если суставная боль, субъективное чувство опухания сустава, утренняя скованность и повышенная утомляемость являются симптомами активного ревматоидного артрита и антиревматическое лечение не дает результата, необходимо перейти к более интенсивным методам лечения с целью устранения симптомов воспаления и предупреждения деструкции сустава. Если те же симптомы являются проявлением сопутствующей фибромиалгии, нужно избегать более мощного и токсичного антиревматического лечения.

12. Какие лабораторные исследования проводят пациенту с предполагаемой фибромиалгией?

Результаты лабораторных тестов при фибромиалгии, не связанной с другими заболеваниями, нормальные. Лабораторные исследования проводятся для исключения заболеваний, сходных с фибромиалгией, и для определения возможных сопутствующих состояний.

- Клинический анализ крови, СОЭ, креатинин, функциональные печеночные тесты, тиреостимулирующий гормон, креатинфосфокиназа и общий анализ мочи для всех пациентов.
- Ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела (тест проводится при наличии признаков ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других диффузные заболевания соединительной ткани).
- Рентгенологическое исследование (определение подлежащего или случайно обнаруженного артрита или другой патологии).
- Исследование скорости проведения по нерву, ЭМГ, компьютерная томография, магнитно-резонансное исследование обычно не требуются.
- Исследование характера сна (для определения синдрома сонного апноэ у больных с соответствующими симптомами и признаками).

13. Какова дифференциальная диагностика фибромиалгии?

Дифференциальная диагностика фибромиалгии

БОЛЕЗНЬ	АНАМНЕЗ	ДАННЫЕ ФИЗИКАЛЬНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ	ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ
Диффузные заболевания соединительной ткани			
Ревматоидный артрит	Утренняя скованность Боли в периферических суставах Утомляемость	Синовит Деформация суставов Ревматоидные узелки	Ревматоидный фактор Индикаторы воспаления[1] Рентгенограмма
Системная красная волчанка	Утомляемость Боль в периферических суставах, отек Феномен Рейно Головная боль Кожные изменения, серозит и др.[2]	Кожные изменения Синовит Нейропатия	АНА dsДНК, Sm; Ro-антитела С3, С4 Общий анализ мочи Индикаторы воспаления
Системный склероз	Феномен Рейно Утомляемость Боль в периферических суставах, отек Симптомы со стороны пищевода, легких[2]	Склеродермия Отечность кистей рук Патология околоногтевого валика при микроскопии	АНА, антицентромерные, Scl-70-антитела Исследование моторики пищевода Легочные функциональные тесты
Синдром Шегрена	Боль в периферических суставах, отек Утомляемость Сухость слизистой оболочки полости рта и конъюнктивы Феномен Рейно	Увеличение слюнных желез Сухой кератоконъюнктивит Синовиит	АНА, Ro-, La-антитела Тест Шермера и Роуза Индикаторы воспаления
Полимиозит	Мышечная слабость Боль в мышцах Утомляемость	Мышечная слабость	КФК, альдолаза, АНА ЭМГ/СПНИ Биопсия мышц Индикаторы воспаления
Ревматическая полимиалгия/ГКА	Утренняя скованность Боли в плече, тазобедренном суставе, конечностях и шее Головная боль	Болезненность по ходу височной артерии с ГКА	Повышенная СОЭ Индикаторы воспаления Биопсия височной артерии при подозрении на ГКА

Серонегативная спондилоартропатия			
Анкилозирующий спондилит	Утренняя скованность Боль в периферических суставах, отек Боль в нижней части спины Боль в шейном отделе позвоночника	Ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника Синовит периферических суставов Ирит	Рентгенограмма пояснично-крестцового сочленения Рентгенограмма позвоночника, периферических суставов Индикаторы воспаления
Колитический артрит	Боль в животе, диарея Осевая костно-мышечная боль Боль в периферических суставах, отек	Синовит периферических суставов Ограничение движений в шейном и поясничном отделах позвоночника Мелена/скрытая кровь в стуле	Колоноскопия/ рентгено-контрастные исследования Рентгенограммы позвоночника, периферических суставов Индикаторы воспаления
Другие			
Синдром сонного апноэ	Утомляемость Неосвежающий сон (сон без отдыха)	Без патологии	Исследование структуры сна
Гипотиреоз	Утомляемость Боль в периферических суставах, отек	Увеличение щитовидной железы	Оценка функции щитовидной железы

[1] Индикаторами воспаления являются: анемия как следствие хронического воспаления, повышенная СОЭ, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гипоальбуминемия, повышенная концентрация глобулинов в сыворотке крови.

[2] Симптомы не отмечаются при фибромиалгии, в то же время все остальные указания в анамнезе часто обнаруживаются при ней; не все перечисленные субъективные и объективные данные обязательно присутствуют у каждого больного.

АНА — антинуклеарные антитела; КФК — креатинфосфокиназа (креатинкиназа); ЭМГ — электромиография; СПНИ — скорость нервного проведения; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ГКА — гигантоклеточный артериит.

Утомляемость и генерализованная боль при фибромиалгии — неспецифичные симптомы и встречаются при других состояниях, хотя симптомы, которые имитируют фибромиалгию, данные физикального обследования и лабораторных анализов облегчают постановку правильного диагноза. За исключением обязательных тестов (вопрос 12), необходимых в отдельных случаях.

14. Какие из психологических расстройств часто путают с фибромиалгией? Почему?

Функциональные психические нарушения — психосоматические расстройства, часто проявляющиеся симптоматикой фибромиалгии. Термин "функциональные" обозначает, что синдром не имеет органической основы и развивается исключительно из-за психологических факторов или конфликтов. Представляется, что у некоторых пациентов фибромиалгия сначала возникает как функциональное расстройство, но затем проявляются объективные клинические нарушения, расстройство сна и аномалии нейромышечной передачи из-за нейро-психо-иммуно-эндокринных взаимодействий. Таким образом, "функциональные" психические расстройства могут ускорять развитие фибромиалгии, но в основе симптоматики при ней, вероятно, все-таки лежат "органические" патопсихологические механизмы. Не исключено, что хроническая боль и утомляемость при психосоматических расстройствах носят у некоторых больных чисто функциональный характер. Поэтому не ясно, почему у данных больных выявляются болевые точки при физикальном обследовании, альфа-дельта-волновой сон и аномалии нейромышечной передачи.

Органические психические расстройства, такие как большая депрессия, также связывали с фибромиалгией у 50 % больных, имеющих или имевших депрессию. С другой стороны, многие пациенты с диагностированной депрессией отмечают нарушения сна, утомляемость и диффузную скелетно-мышечную боль. Этому существует три объяснения. (1) Депрессия и фибромиалгия могут быть клиническими проявлениями расстройства эмоциональной сферы, и их одновременное наличие у больного является больше случайным, чем причинно-обусловленным. (2) Депрессия может приводить к изменениям в нейро-психо-иммуно-эндокринной системе, также как это происходит при фибромиалгии. Подобным образом фибромиалгия может приводить к развитию большой депрессии. (3) Фибромиалгия и большая депрессия способны проявляться единым синдромом.

Наконец, **беспокойство** и **малая депрессия**, часто отмечающиеся при фибромиалгии, могут служить психологической реакцией на относительное изменение условий финансовой и личной независимости пациента при возникновении хронической боли и нетрудоспособности. Эти взаимоотношения присутствуют при любой хронической боли и синдромах, сопровождающихся психологическим истощением.

15. Установлена ли этиология фибромиалгии?

Нет. Больные, как правило, не могут назвать провоцирующий фактор фибромиалгии, но ей изредка предшествуют острая вирусная инфекция, эмоциональная или механическая травма, синдром локализованной боли (миофасцикулярный болевой синдром) или отмена некоторых медицинских препаратов (особенно глюкокортикоидов). Не исключено, что эти расстройства способны провоцировать развитие фибромиалгии, хотя маловероятно, что они играют главную роль в патогенезе болезни.

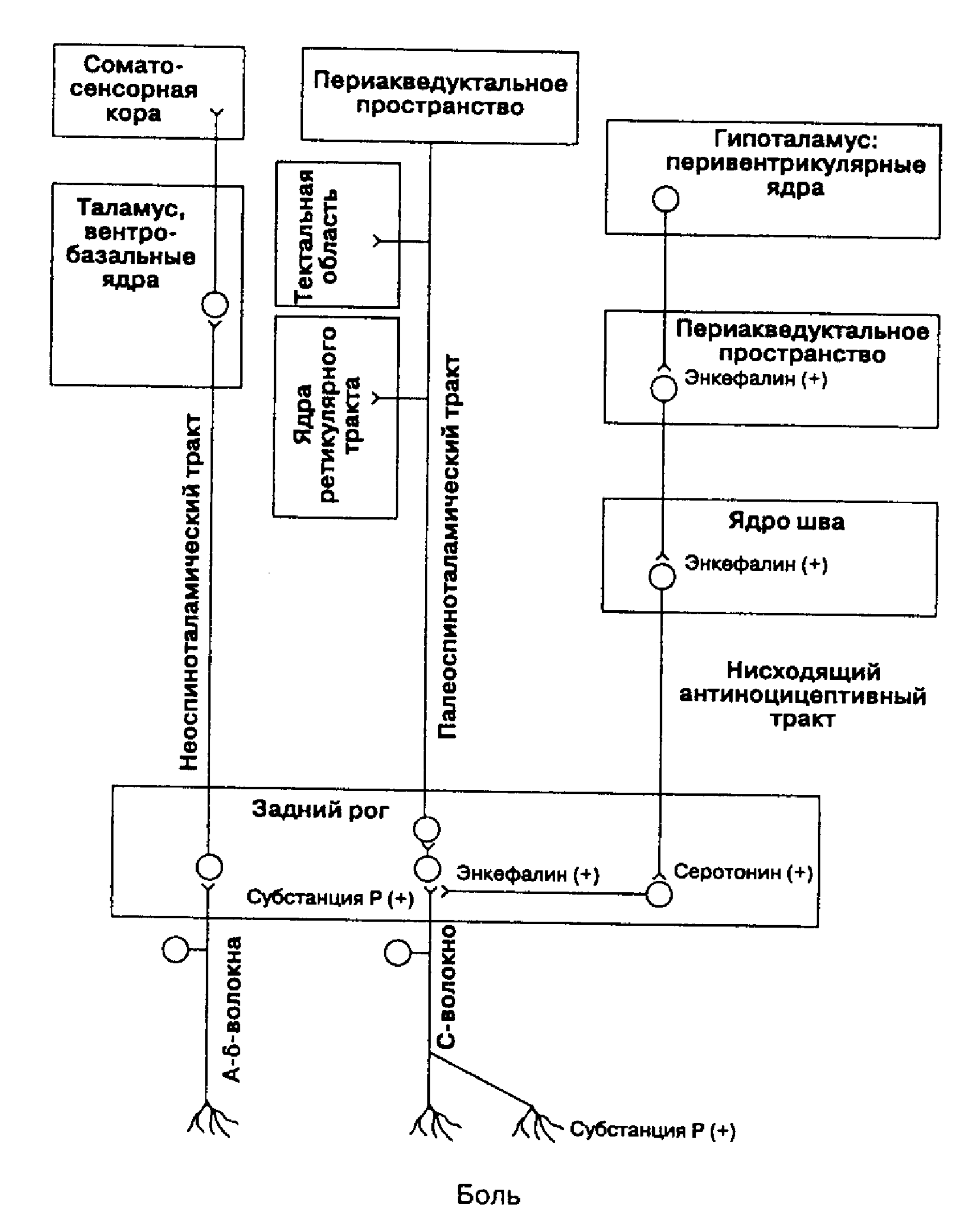
16. Какие структуры и процессы, проходящие в ЦНС, нарушаются при фибромиалгии?

- Нисходящая антиноцицептивная система.
- Альфа-дельта-волновой сон.
- Система эндорфинов/энкефалинов.
- Эмоциональная сфера.
- Психосоматические расстройства.

17. Опишите нисходящую антиноцицептивную систему и ее роль в патогенезе фибромиалгии.

Нисходящая антиноцицептивная система — это физиологический механизм торможения проведения болевого импульса в задних рогах спинного мозга и других структурах ЦНС (см. рисунок). Проводящие пути, начинающиеся в гипоталамусе и использующие энкефалин в качестве нейромедиатора, достигают *raphe magnus nucleus* в варолиевом мосту и *medulla*. От *raphe nucleus* проводящие пути идут в задний рог спинного мозга (нейромедиатор — серотонин), где они стимулируют вставочные нейроны, медиатором которых опять является энкефалин. Аксоны этих нейронов иннервируют пресинаптическую часть входящих чувствительных волокон, что приводит к пресинаптическому торможению проведения боли по болевым волокнам второго порядка, наиболее вероятно через блокирование кальциевых каналов. Вовлечение нисходящей антиноцицептивной системы при фибромиалгии установлено в исследованиях, показавших снижение концентрации серотонина и его доступности в ЦНС. Не ясно, является наблюдаемое нарушение метаболизма серотонина первич-

ным или вторичным по отношению к другому процессу, происходящему в нейропсихоиммуно-эндокринной системе. Не понятно, действительно ли нарушение метаболизма серотонина связано с дисфункцией нисходящей антиноцицептивной системы.



18. Какие структуры и нарушения периферической скелетно-мышечной системы имеют значение в этиологии и патофизиологии фибромиалгии?

- Микротравма мышц.
- Нетренированность мышц.
- Субстанция Р.
- α_2-Адренергические рецепторы.

До настоящего времени не доказано, что больные с фибромиалгией имеют воспалительные или метаболические нарушения скелетных мышц. В действительности отмечается нетренированность мышц у пациентов с фибромиалгией в результате ограничения движений из-за хронической боли. Считается, что эта нетренированность мышц повышает их чувствительность к микротравмам из-за малой физической активности. Микротравма может затем вызвать сильную боль, которая, в свою

очередь, еще больше снижает физическую активность и, таким образом, возникает порочный круг: сниженная активность мышц, их нетренированность, микротравма и боль.

Субстанция Р является нейромедиатором болевых волокон типа С в заднем роге спинного мозга. В дополнение к проведению "медленной" боли, стимуляция волокон типа С вызывает секрецию субстанции Р в периферическом нервном волокне в противоположном движению импульса направлении, что приводит к местной воспалительной реакции тканей. Повышенное количество субстанции Р (как первичное, так и вторичное нарушение) может, вероятно, приводить к формированию синдрома хронической боли. Интересно, что у некоторых больных фибромиалгией при исследовании спинно-мозговой жидкости было выявлено повышенное содержание субстанции Р.

У больных, страдающих фибромиалгией и феноменом Рейно, существует корреляция между возникновением этого феномена и повышенным числом α_2-адренергических рецепторов на тромбоцитах. Это свидетельствует о том, что повышенная концентрация адренергических рецепторов в мышцах, слезных, слюнных железах и сосудах пальцев может приводить к повышенной адренергической активности структур даже при нормальной концентрации катехоламинов, что проявляется мышечной болью из-за относительной ишемии, сухостью конъюнктив и полости рта, феноменом Рейно.

19. Перечислите шесть компонентов немедикаментозной терапии фибромиалгии.

- Обучение пациента.
- Аэробные упражнения.
- Коррекция нарушений сна.
- Аналгезия.
- Физиотерапия.
- Лечение связанных с фибромиалгией нарушений.

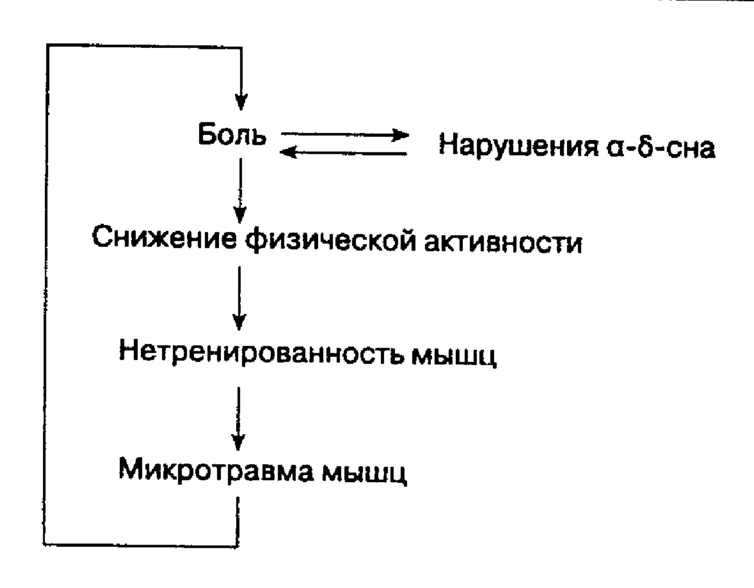
Хотя этиология и патофизиология фибромиалгии остается загадкой и эффект многих терапевтических мероприятий изучен недостаточно, логичный и мультидисциплинарный подход к лечению возможен и необходим, чтобы добиться хороших результатов.

20. Какие три основных положения относительно патологического процесса должны содержаться в программе по обучению больного?

1. Фибромиалгия является "реальным" и объективным заболеванием. Понимание этого приносит облегчение тем больным, у которых постоянные жалобы считались лишь психологически обусловленными или выдуманными.

2. Серьезные заболевания, такие как опухоли и деструктивный артрит, не ответственны за симптомы фибромиалгии (только если она не возникла вторично по отношению к этим заболеваниям).

3. Хотя фибромиалгия — это действительно болезнь, пациенты могут самостоятельно справляться со многими симптомами, изменяя тем самым ее течение. Разъяснение пациенту без использования сложных терминов сути фибромиалгии поможет ему влиять на течение болезни, например влиять на сон и нетренированность мышц методом положительной обратной связи, выражающейся в способах изменения боли (см. рисунок на следующей странице). Чтение популярной литературы может принести пользу.



Упрощенная схема фибромиалгии может помочь больному лучше понять свое заболевание

21. Какова цель выполнения физических упражнений при фибромиалгии?

Аэробные упражнения улучшают функцию мышц, что может снизить проявления микротравмы мышц и таким образом прервать порочный круг заболевания. Более того, эти упражнения улучшают сон и повышают концентрацию эндогенных эндорфинов в ЦНС. Учитывая, что после физической нагрузки у больных с фибромиалгией возможно развитие сильной мышечной боли, вначале нагрузка должна быть небольшой и ее увеличивают постепенно, в зависимости от повышения толерантности к ней. Нагрузка должна быть постоянной, а не периодической (импульсивной) как при плавании, водной аэробике, спортивных прогулках или поездках на велосипеде. Пациенты лучше себя чувствуют при групповых занятиях. Оптимальная программа физиотерапии для каждого больного разрабатывается специалистом.

22. Какие из приемов физиотерапии следует иметь в виду при лечении больного с фибромиалгией?

Необходимо использовать безопасные и относительно недорогостоящие методы, такие как массаж и местные тепловые аппликации. Эффективность более дорогостоящих приемов — чрескожной электрической стимуляции нервов, гипнотерапии и акупунктуры, еще недостаточно изучена и их не следует рекомендовать для обычной терапии, но их можно назначить, если более простые методы безрезультатны. При необычном течении фибромиалгии, если локальная болезненность сочетается с сильной болезненностью триггерных точек и непропорциональным распространением боли, разумно вести больных как при синдроме миофасциальной боли: инъекции в триггерные точки местных анестетиков и глюкокортикоидных препаратов после упражнений на растяжение мышц (если возможно).

23. Расскажите о лекарственной терапии фибромиалгии.

1. **Трициклические антидепрессанты (ТЦА).** У многих пациентов с фибромиалгией ТЦА, принятые в низких дозах перед отходом ко сну, улучшают сон, снижают боль в мышцах и болезненность триггерных точек (амитриптилин в дозе 10–25 мг за 1–3 ч до сна). Дозу можно увеличивать на 10–25 мг каждые две недели; обычная эффективная доза составляет от 25 до 100 мг ежедневно. Побочные эффекты ТЦА обусловлены их антихолинергическим и антигистаминным действиями (утренняя сонливость, сухость во рту, запоры). Если амитриптилин не дает эффекта, можно лечить другими препаратами этой группы, например циклобензаприном.

17 Зак. 3514

Механизм лечебного действия ТЦА при фибромиалгии остается неясным, однако возможность использования малых доз и быстрое появление эффекта свидетельствуют, что он не связан с ликвидацией депрессии. ТЦА тормозят возврат серотонина из синапса, поэтому не исключено, что повышение количества серотонина может улучшать течение IV стадии сна в дополнение к центральному аналгетическому действию через усиление активности нисходящего антиноцицептивного проводящего тракта. ТЦА могут воздействовать также на эндорфины ЦНС и на периферические рецепторы боли.

2. **Аналгезия.** Представляется логичным рекомендовать прием ацетаминофена больным, которым не помогли немедикаментозная терапия и ТЦА. Если нет эффекта от ацетаминофена и пациент продолжает жаловаться на боль, то можно попробовать терапию малыми дозами **нестероидных противовоспалительных средств**, помня при этом о возможных побочных эффектах этих препаратов и недоказанности их положительного действия при фибромиалгии. Если терапия низкими дозами НПВС не дает облегчения, то назначение противовоспалительных доз нецелесообразно, поскольку возникает опасность вредного воздействия. Наркотические аналгетики применять не следует.

24. Каков прогноз при фибромиалгии?

Катамнестические исследования свидетельствуют, что у большинства пациентов сохраняются жалобы, несмотря на специфическое лечение, что свидетельствует о наличии более серьезного заболевания. Есть данные о том, что лишь у 25 % пациентов жалобы проходят и еще у 25 % отмечается улучшение состояния после обычной терапии. И тем не менее взаимопонимание между пациентом и врачом и хорошо спланированное лечение могут привести к улучшению состояния у большего числа больных фибромиалгией.

Избранная литература

Bennett R. M. Fibromyalgia and the facts: Sense or nonsense. Rheum. Dis. Clin. North Am., 19: 45–59, 1993.

Bennett R. M. The fibromyalgia syndrome: Myofascial pain and the chronic fatigue syndrome. In: Kelley W. N., Harris E. D. Jr., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 471–483.

Carette S. Fibromyalgia 20 years later: What have we really accomplished? J. Rheumatol., 22: 590–594, 1995.

Carette S., Bell M. J., Reynolds W. J. et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind clinical trial. Arthritis Rheum., 37: 32–40, 1994.

Freundlich B., Leventhal L. The fibromyalgia syndrome. In: Schumacher H. R. Jr., Klippel J. H., Koopman W. J. (eds). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 247–249.

Goldenberg D. L. Fibromyalgia. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. St. Louis, Mosby, 1994, 5: 16.1–12.

Goldenberg D. L. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain syndrome. Curr. Opin. Rheumatol., 7: 127–135, 1995.

Goldenberg D. L. Fibromyalgia: Why such controversy? Ann. Rheum. Dis., 54: 3–5, 1995.

Granges G., Zilko P., Littlejohn G. O. Fibromyalgia syndrome: Assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. J. Rheumatol., 21: 523–529, 1994.

Hudson J. I., Pope H. G. Jr. Fibromyalgia and psychopathology: Is fibromyalgia a form of "affective spectrum disorder?" J. Rheumatol., 16 (suppl. 19): 15–22, 1989.

Reichlin S. Neuroendocrine-immune interactions. N. Engl. J. Med., 329: 1246–1253, 1993.

Wilke W. S. Treatment of "resistant" fibromyalgia. Rheum. Dis. Clin. North Am., 21: 247–260, 1995.

Wolfe F. When to diagnose fibromyalgia. Rheum. Dis. Clin. North Am., 20: 485–501, 1994.

Yunus M. B., Masi A. T. Fibromyalgia, restless leg syndrome, periodic limb movement disorder, and psychogenic pain. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 1383–1405.

ГЛАВА 66. МЕСТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Scott Vogelgesang, M.D.

1. Что такое бурсит?

- Бурса — это полое образование, которое облегчает трение одной поверхности о другую. У человека имеется на каждой стороне тела по 78 синовиальных сумок.
- Изредка синовиальная сумка сообщается с близлежащим суставом.
- Основное количество синовиальных сумок формируется во время развития организма, но могут возникать новые в ответ на стресс, воспаление или травму.
- Бурситом называют воспаление или инфицирование синовиальной сумки.

2. Что такое тендинит?

Многие сухожилия проходят через футляры, выстланные тканью, напоминающей синовию (внутрисуставная ткань), но содержащей кровеносные сосуды. О тендините говорят, когда имеется хотя бы одно из трех нижеперечисленных состояний:

- воспаление синовиального влагалища сухожилия;
- травма, вызывающая ишемию и последующее воспаление;
- отложение кристаллов в сухожилии (особенно основных кристаллов пирофосфата кальция) вызывает воспаление, называемое кальцифицирующим тендинитом.

Большинство этих состояний рассматриваются как синдромы "перегрузки" ("переутомления"). По мере старения человека снижается прочность сухожилий, что делает их менее устойчивыми к травмам.

3. Что такое синдром ущемления нерва?

Синдром, при котором отмечаются боль, парестезии и, возможно, развитие слабости мышц вследствие компрессии нерва анатомическими структурами (например вали-

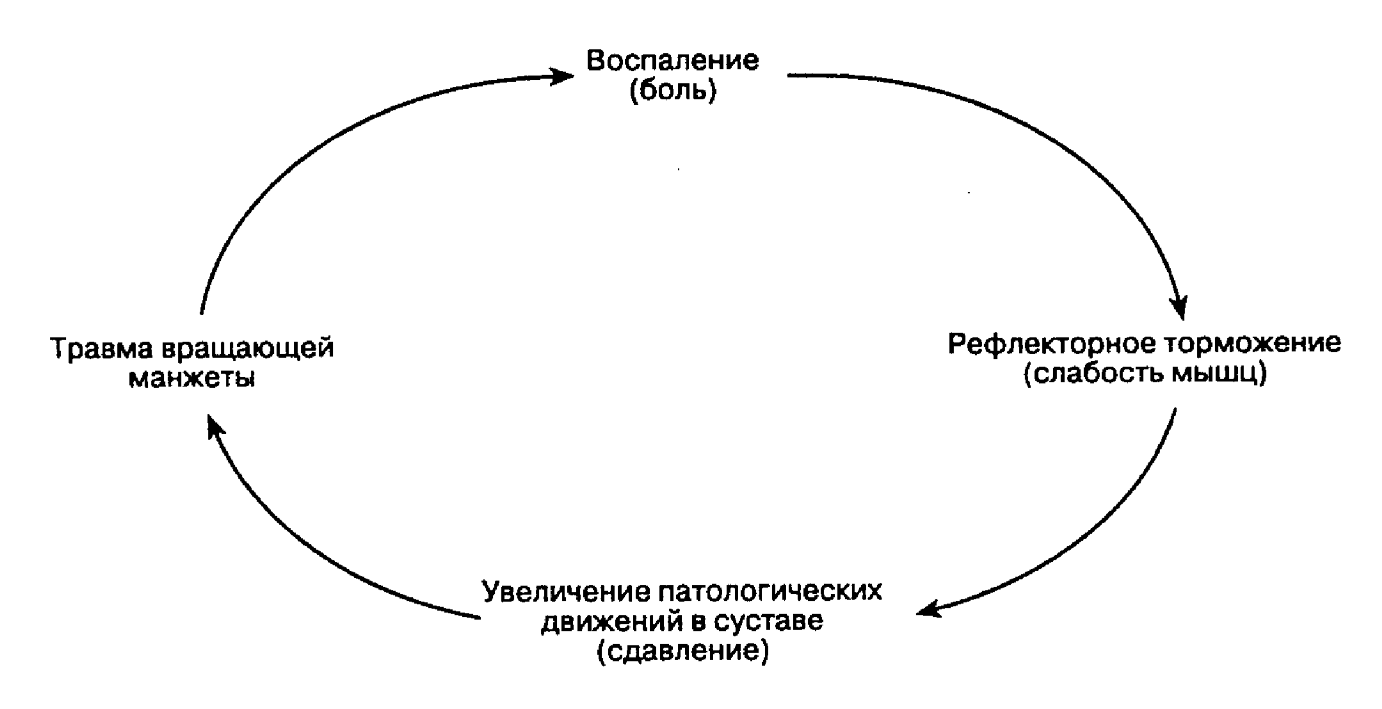
ком мягких тканей, выступами кости или отекшими, окружающими нерв структурами) (глава 68).

4. Назовите четыре внесуставные причины боли в плече.

- Тендинит вращающей манжетки плеча/тендинит надостной мышцы.
- Синдром сдавления.
- Субакромиальный бурсит.
- Тендинит двуглавой мышцы плеча.

5. Опишите плечевой синдром сдавления. Каковы причины его возникновения?
Плечевой синдром сдавления — это состояние хронической боли в плече из-за сдавления сухожилий вращающей манжеты плеча (чаще сухожилия надостной мышцы лопатки) при движениях в плечевом суставе. Степень сдавления больше при отведении плечевой кости. При этом приподнимается большая бугристость плечевой кости, придавливающая сухожилия вращающей манжеты к клювоакромиальной арке. Клювоакромиальная арка состоит из акромиона, клювовидного отростка лопатки и соединяющей их толстой клювоакромиальной связки. Причинами данного состояния могут быть занятия спортом, профессиональная "перегрузка" плеча и идиопатические причины (приблизительно по 33 % на каждую причину). Синдром может возникнуть вследствие единственной травмы, если после нее развивается посттравматическое воспаление сухожилия.

В плечевом суставе вращающая манжета служит динамическим стабилизатором движений. Ее функция заключается в опускании головки плечевой кости. Также она участвует в начальном отведении плеча от 0° до 30° с наружной или внутренней ротацией. Длинная головка двуглавой мышцы пересекает плечевой сустав и также служит дополнительным депрессором головки плечевой кости. При воспалении вращательной манжеты после повторной хронической микротравмы или в результате острого посттравматического растяжения сухожилия, ее работа по опусканию головки плечевой кости становится неэффективной. Данное состояние называется рефлекторным торможением. В результате происходит смещение головки плеча вверх с сокращением дельтовидной мышцы (ведущей мышцы, обеспечивающей движение



Порочный круг при плечевом синдроме сдавления

в плечевом суставе), и тем самым замыкается порочный круг синдрома сдавления. При последующих движениях в суставе со смещением головки плеча вверх придавливание сухожилия бугристостью плечевой кости к клювоакромиальной арке усиливается, что ведет к еще большему воспалению сухожилия и усилению рефлекторного торможения. В итоге сухожилие разрывается, а пациент ограничивает движения в суставе с целью предупреждения боли, что приводит к формированию адгезивного капсулита ("замороженное плечо").

6. Назовите стадии плечевого синдрома сдавления.

Выделяют три стадии в зависимости от возраста больного и длительности жалоб.

- I стадия наблюдается у лиц моложе 25 лет и характеризуется воспалением и отеком сухожилия.
- II стадия встречается у больных в возрасте 25–40 лет, имеет место дегенерация сухожилия.
- III стадия развивается после 45 лет, характеризуется полным разрывом вращающей манжеты.

При соответствующем лечении стадии I и II обратимы.

7. Как лечить синдром сдавления?

Основное направление — использование физиотерапии и противовоспалительных препаратов. Цель лечения — увеличить объем движений и прочность вращающей манжеты плеча до исходного уровня. При воспалительных изменениях в сухожилии применяют пероральные нестероидные противовоспалительные средства и местные инъекции кортикостероидов в поддельтовидную сумку. Консервативную терапию следует проводить в течение 9–12 мес перед хирургической декомпрессией, если нет разрыва вращающей манжеты.

8. Назовите мышцы, входящие в состав вращающей манжеты плеча.

Запомните мнемоник **SITS** (сидеть):

S — *M. Supraspinatus;*
I — *M. Infraspinatus;*
T — *M. Teres minor;*
S — *M. Subscapularis.*

9. Как клинически проявляется синдром сдавления?

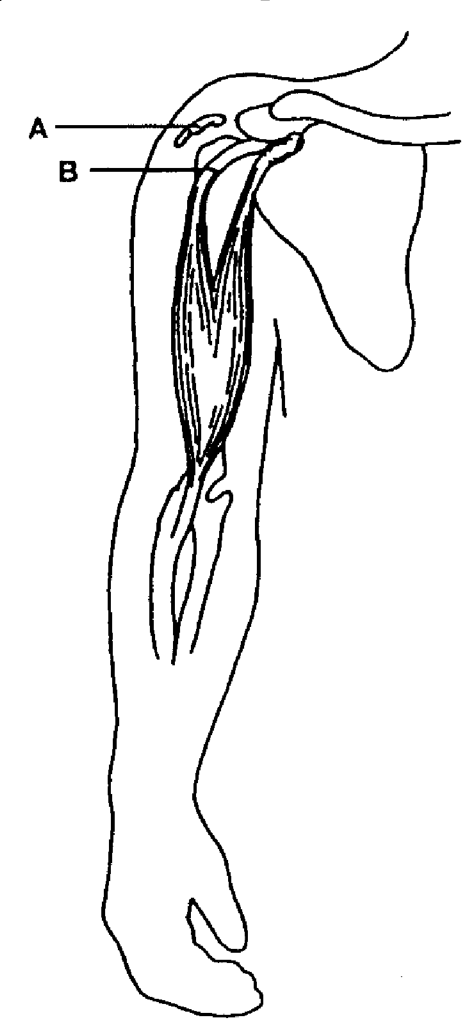
- Боль при активных движениях в плече (пациент двигает рукой сам), особенно при сгибании (между 60°–120°) и внутренней ротации.
- Боль менее выражена или отсутствует при пассивных движениях (врач двигает рукой пациента).
- Отсутствие отека, покраснения и повышения местной температуры в области плечевого сустава.
- На рентгенограмме пространство между головкой плечевой кости и передней поверхностью акромиона может быть меньше 8 мм.

10. Что такое признак сдавления?

Прием, провоцирующий возникновение боли при синдроме сдавления. Осматривающий стоит за пациентом. Одной рукой он препятствует движению лопатки, а другой сгибает руку в плечевом суставе. Если отмечается появление боли, которая исчезает после инъекции местных анестетиков, диагноз подтверждается.

11. Опишите клинические признаки субакромиального бурсита.

1. Боль при активных движениях в плечевом суставе, особенно при отведении под углом > 90° (движение как при причесывании или сцеплении рук над головой).
2. Боль менее выражена или отсутствует при пассивных движениях.
3. Отсутствие отека, покраснения и повышения местной температуры в области плечевого сустава.
4. Локальная болезненность при пальпации области плечевого сустава.
5. Боль усиливается при увеличении сопротивления отведению руки.



Анатомия области плечевого сустава. **А** — субакромиальная сумка; **В** — длинная головка сухожилия двуглавой мышцы

12. Каковы клинические признаки тендинита двуглавой мышцы плеча?

1. Боль в передней части плечевого сустава.
2. Боль усиливается при активных движениях в плечевом суставе.
3. Положительный прием Ергасона (Yergason) и симптом Спида (Speed).
4. Боль менее выражена или отсутствует при пассивных движениях.
5. Отсутствие отека, покраснения и повышения местной температуры в области плечевого сустава.
6. Локальная болезненность при пальпации области над длинной головкой сухожилия двуглавой мышцы (см. рисунок).

13. Что такое прием Ергасона и симптом Спида?

Это два признака тендинита двуглавой мышцы плеча.

Прием Ергасона — появление боли при сопротивлении супинации предплечья, когда рука согнута на 90 % в локтевом суставе и при этом локоть отведен от туловища.

Симптом Спида — боль в области головки бицепса при приложении давления вниз на поднятую до 90° руку с ладонью, повернутой вверх.

14. Что такое "замороженное плечо"?

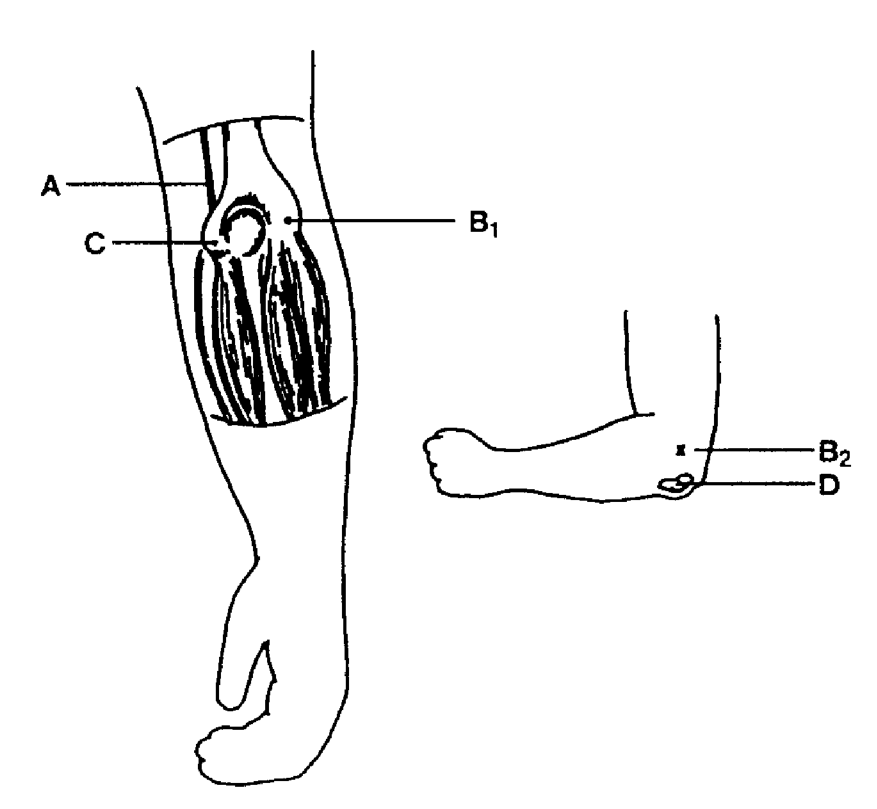
Так называют адгезивный капсулит или перикапсулит; "замороженное плечо" встречается при болях в плечевом суставе, возникающих от любой причины и сопровождающихся ограничением движения в суставе. При небольшой амплитуде движений происходит контрактура капсулы сустава и окружающих тканей, приводя к физическому ограничению движений в дополнение к болевому. При артрографии отмечается уменьшение объема суставной капсулы. Это состояние редко встречается у лиц моложе 40 лет. Если не проводится лечение, оно становится постоянным.

15. Назовите три причины несуставной боли в локтевом суставе.

- Наружный эпикондилит ("локоть теннисиста").
- Внутренний эпикондилит ("локоть игрока в гольф").
- Бурсит локтевого отростка.

16. Перечислите клинические признаки наружного эпикондилита.

- Боль по наружной поверхности локтя при вращательных движениях (как при работе с отверткой, рукопожатии).
- Боль усиливается при разгибании руки, особенно при сопротивлении разгибанию.
- Возникновение боли при пальпации места прикрепления мышц разгибателей кисти (см. рисунок).
- Могут отмечаться отек, покраснение и местное повышение температуры в точке максимальной болезненности.
- Боль вызвана тендинитом мышц разгибателей кисти.



Анатомия области локтевого сустава. **A** — локтевой нерв; **B**$_1$ и **B**$_2$ — латеральный надмыщелок; **C** — медиальный надмыщелок; **D** — сумка локтевого отростка

17. Перечислите клинические признаки внутреннего эпикондилита.

- Боль по внутренней поверхности локтя.
- Боль усиливается при сгибании кисти, особенно при сопротивлении сгибанию.
- Возникновение боли при пальпации места прикрепления мышц-сгибателей кисти (см. рисунок).
- Могут отмечаться отек, покраснение и местное повышение температуры в точке максимальной болезненности.
- Боль вызвана тендинитом мышц-сгибателей кисти.

18. Опишите клинические признаки бурсита локтевого отростка.

- Боль, отек, повышение температуры кожи над областью сумки локтевого отростка на разгибательной поверхности предплечья (см. рисунок).
- Могут наблюдаться "наполненность" и флюктуация.
- Пока сумка не станет напряженной из-за скапливающейся жидкости, отмечается нормальная амплитуда движений в локтевом суставе.
- Бурсит локтевого отростка вторичен по отношению к травме, ревматоидному артриту, кристаллическим артропатиям (подагра, болезнь накопления пирофосфата кальция), гемодиализу или инфекции, особенно если повреждена кожа, окружающая локтевой отросток.

19. Что такое теносиновит де Курвена (deQuervain)?

- Тендинит, поражающий сухожилия *m. abductor pollicis longus* и *m. extensor pollicis brevis*.
- Чаще всего описывают как боль в основании большого пальца кисти.
- Сухожилия *m. abductor pollicis longus* и *m. extensor pollicis brevis* формируют ладонную стенку "анатомической табакерки".

20. Что такое прием Финкельштейна?

Боль в основании большого пальца кисти при проведении приема Финкельштейна свидетельствует о наличии теносиновита де Курвена. Больной должен коснуться кончиком большого пальца основания пятого пальца той же кисти, затем охватить остальными пальцами первый палец и отвести кисть (движение в локтевую сторону).

21. Как клинически выглядит вертельный бурсит?

Пациент жалуется на "боли в бедре". Когда его просят точно указать локализацию боли, он показывает на боковую поверхность таза, обычно с областью максимальной болезненности над вертелами бедренной кости. Боль усиливается в положении лежа на пораженном боку, при ходьбе, подъеме по лестнице и наружной ротации бедра.

22. Что такое "сидение портного"?

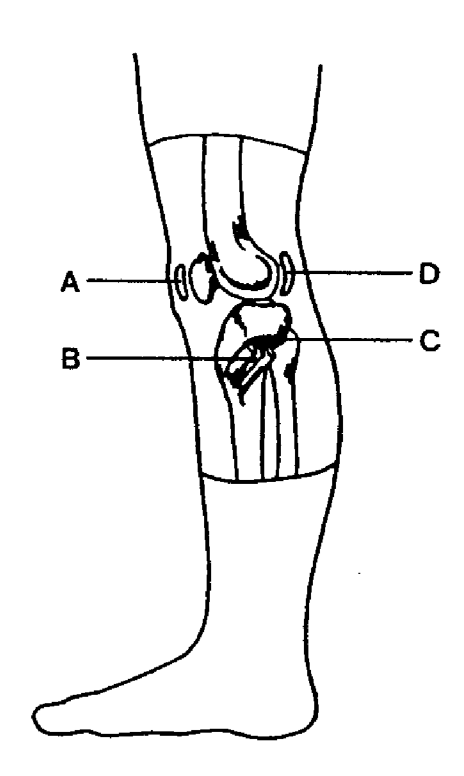
- Так называют седалищный бурсит (седалищно-ягодичный бурсит).
- Сумка расположена более поверхностно по отношению к седалищному бугру.
- Развивается вторично при сидении на твердой поверхности, особенно у худых людей.

23. Дайте разговорное название бурсита надколенника.

Колено домохозяйки.

24. Что такое бурсит надколенника?

- Боль, отек и местное повышение температуры в сумке надколенника.
- Расположена поверхностнее надколенника.
- Вызывается повторной травмой или нагрузкой, как при стоянии на коленях.
- Может инфицироваться, особенно при повреждении кожи.



Анатомия области коленного сустава. **A** — надколенниковая сумка; **B** — соединенные сухожилия; **C** — "гусиная" сумка; **D** — задняя ямка (где можно пропальпировать кисту Бейкера)

25. Где искать *pes anserinus*?

Pes anserinus переводится как "гусиная лапка". Это анатомическое место, где располагаются соединенные сухожилия портняжной, грациозной и полусухожильной мышц (см. рисунок). Гусиная сумка, которая может воспаляться, лежит между этими сухожилиями и медиальной коллатеральной связкой коленного сустава.

26. Что такое бурсит гусиной сумки?

Воспаление гусиной сумки, которая располагается по медиальной поверхности ноги приблизительно на 5 см ниже линии коленного сустава (см. рисунок). Описывается как боль в коленном суставе, когда пациент лежит на боку с коленями в положении оппозиции. Наиболее часто это состояние встречается у тучных больных. Боль также возникает при пальпации сумки и иногда сопровождается покраснением кожи этой области и повышением местной температуры.

27. Что такое киста Бейкера (Baker)?

Еще ее называют подколенной кистой. Это отек и "заполненность" подколенной ямки с небольшой болезненностью (см. рисунок). У некоторых людей она возникает из-за наличия сообщения между полуперепончатой/икроножной сумкой и полостью коленного сустава. Некоторые исследователи считают, что имеется клапан, пропускающий синовиальную жидкость в одну сторону из полости коленного сустава в сумку. Киста Бейкера обнаруживается как вторичное образование при любом процессе, сопровождающимся продукцией синовиальной жидкости (наиболее часто ревмато-

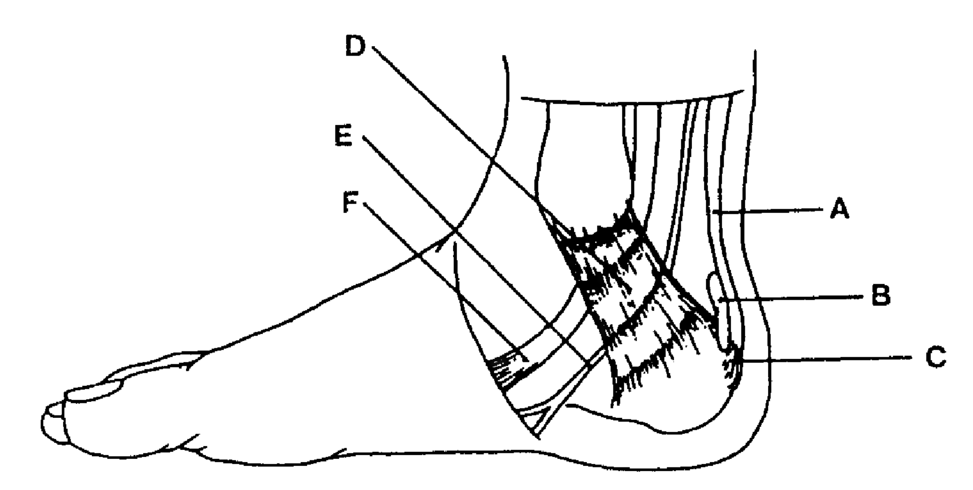
идный артрит, остеоартрит или травма). Поврежденная киста изредка разделяет на две части икроножную область и может быть ошибочно принята за тромбоз глубоких вен. Диагноз ставится при ультразвуковом исследовании и артрографии.

28. Назовите пять причин болей в пятке.

1. Тендинит ахиллова сухожилия.
2. Энтезит ахиллова сухожилия.
3. Ахиллов или позадипяточный бурсит.
4. Пяточная шпора.
5. Фасциит стопы.

29. Что такое энтезит?

Энтезис — это место прикрепления сухожилия или связки к кости. Эта зона воспаляется при спондилоартропатиях, таких как синдром Рейтера (Reiter), или анкилозирующем спондилите. Энтезит ахиллова сухожилия является одной из причин болей в пятке и характеризуется отеком, гиперемией, местным повышением температуры и болью в том участке, где ахиллово сухожилие прикрепляется к пяточной кости.



Анатомия области медиальной лодыжки и стопы. **A** — ахиллово сухожилие; **B** — ахиллова сумка; **C** — ахиллов энтезис; **D** — удерживающая связка сгибателей (*retinaculum flexorum*); **E** — задний берцовый нерв; **F** — сухожилие задней берцовой мышцы

30. Опишите клиническую картину воспаления ахиллова сухожилия.

- Боль в пятке, иногда описываемая как боль по задней поверхности ноги.
- Дорсальное и подошвенное сгибание стопы усиливает боль.
- Область наибольшей болезненности находится на 2–3 см проксимальнее места соединения сухожилия с пяточной костью (см. рисунок).
- Сухожилие может быть отечно и утолщено, особенно в вышеописанной области.
- Может случиться спонтанный разрыв:
  - — внезапное возникновение сильной боли во время дорсального сгибания;
  - — слышимый ухом щелчок или другой звук;
  - — положительный тест Томпсона (Thompson).

31. Как провести тест Томпсона?

Пациент стоит в кресле на коленях и стопы его свисают с края кресла. Если осматривающий сожмет икроножную мышцу и будет двигать ее к коленному суставу, то в норме он увидит подошвенное сгибание стопы, при разрыве ахиллова сухожилия этого не происходит.

32. Как клинически выражается ахиллов, или позадипяточный, бурсит?

- Боль в пятке.
- Выполненность или отек области чуть проксимальнее места внедрения сухожилия в пяточную кость (см. рисунок).
- Боль при пальпации сумки.

33. Что такое тендинит задней большеберцовой мышцы?

Воспаление сухожилия задней большеберцовой мышцы и его влагалища. Место наибольшей болезненности располагается на медиальной поверхности голеностопного сустава. Боль и отек отмечаются по ходу сухожилия задней большеберцовой мышцы. Боль усиливается при подворачивании стопы внутрь (инверсия).

34. Каковы клинические признаки дисфункции или разрыва сухожилия задней большеберцовой мышцы?

Приобретенная *pes planus* (плоская стопа), при которой нормальный свод стопы становится плоским.

Признак "слишком много пальцев" вызван вальгусной деформацией задней части стопы и отведением передней части. Если смотреть на стопу сзади со стороны пятки, то сбоку на пораженной стопе видно большее количество пальцев, чем при таком же осмотре другой ноги.

Симптом "поднятой пятки" — неспособность встать на мяч пораженной ногой при оторванной от пола второй ноге.

35. Опишите клинические признаки подошвенного фасциита.

Некоторые больные описывают боль в пятке, но при выраженном процессе жалуются на боли по всей подошвенной поверхности стопы. Боль усиливается при давлении на низ стопы (при ходьбе, беге, пальпации), и она сильнее при первых шагах, которые больной делает утром после вставания с постели.

36. Какое значение имеет пяточная шпора?

Многие люди жалуются на боль в пятке. Часто это — вторичное явление вследствие раздражения подкожных тканей, лежащих под толстой кожей на пятке. Боль усиливается при давлении на низ стопы (при ходьбе, беге, пальпации). На рентгенограмме отмечают остеофиты, растущие из пяточной кости, которые раздражают прилежащие ткани и вызывают боль. К сожалению, часто такие боли не вызваны пяточной шпорой, и в то же время больные, имеющие ее, не предъявляют жалоб.

37. Каковы причины локальной припухлости первого полюсне-фалангового сустава?

Латеральное отклонение первого пальца стопы (*hallux valgus*); вызывает отек, покраснение и боль в области сумки на медиальной поверхности первого плюснефалангового сустава. Bunion часто связан с остеоартритом первого плюснефалангового сустава. Предрасполагающими факторами являются тучность и ношение обуви с высоким подъемом и узким носком.

38. Как лечить регионарные заболевания опорно-двигательного аппарата?

1. Избегать движений и действий провоцирующих их появление: бурситы и тендиниты часто возникают из-за повторяющихся движений (например, тендинит двуглавой мышцы плеча обусловлен ежедневным ношением тяжелого портфеля).

2. Давать отдых пораженным областям; но необходимо периодически выполнять определенный объем движений, чтобы не возникла контрактура сустава или его "замораживание".

3. Назначать противовоспалительные и аналгетические препараты: первые возможно более важны, чем вторые.

4. Иммобилизировать пораженные области (бинтование эластичным бинтом предплечья при эпикондилите).

5. Местно вводить кортикостероидные средства.

6. Применять тепло и холод поверхностно.

7. Глубокое согревание (УВЧ).

8. Упражнения на увеличение объема движений/гибкости.

9. Упражнения на повышение прочности сустава.

10. Использовать вспомогательные приспособления для ходьбы (трость, костыли или "ходунки").

11. Провести хирургические вмешательства (бурсэктомия, теносиновэктомия, сшивание поврежденного сухожилия).

Благодарим за прекрасные иллюстрации Дебру Вогельгесанг

Избранная литература

Bland J. H., Merritt J. A., Boushey D. R. The painful shoulder. Semin. Arthritis Rheum., 7: 21–47, 1977.

Ege Rasmussen K. J., Fano N. Trochanteric bursitis: Treatment by corticosteroid injection. Scand. J. Rheumatol., 14: 417–420, 1985.

Furey J. G. F. Plantar fasciitis. J. Bone Joint Surg., 57A: 672–673, 1975.

Hulstyn M. J., Weiss A. P. C. Adhesive capsulitis of the shoulder. Orthop. Rev., (Apr.): 425–433, 1993.

Hunter S. C., Poole R. M. The chronically inflamed tendon. Clin. Sports Med., 6: 371–388, 1987.

McAfee J. H., Smith D. L. Olecranon and prepatellar bursitis: Diagnosis and treatment. West. J. Med., 149: 607–610, 1988.

Neer C. S. II Impingement lesions. Clin. Orthop., 173: 70–77. 1983.

Nirschi R. P. Elbow tendinosis/tennis elbow. Clin. Sports Med., 11: 851–870, 1992.

Reilly J. P., Nicholas J. A. The chronically inflamed bursa. Clin. Sports Med., 6: 345–370, 1987.

Smith D. L., Campbell S. M. Painful shoulder syndromes: Diagnosis and management. J. Gen. Intern. Med., 7: 328–339, 1992.

Supple K. M., Hanft J. R., Murphy B. J. et al. Posterior tibial tendon dysfunction. Semin. Arthritis Rheum., 22: 106–113, 1992.

ГЛАВА 67. СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ

John A. Reister, M.D.

1. В чем различие между растяжением связки и растяжением мышцы?

Растяжение связки — острое травматическое поражение **связки**. Существуют три степени тяжести этого состояния.

Первая степень — небольшая боль из-за разрыва нескольких волокон связки.

Вторая степень — умеренная боль, отек и нетрудоспособность.

Третья степень — сильная боль из-за разрыва связки и последующая нестабильность сустава.

Растяжение мышцы — острое травматическое повреждение **соединения мышцы** и **сухожилия**. Обычно это состояние называется растяжением. Растяжение мышцы также классифицируется по трем степеням тяжести.

Первая степень — умеренная.

Вторая степень — средняя степень повреждения, связана со слабостью пораженной мышцы и ее болезненным сокращением.

Третья степень — полный разрыв соединения мышцы и сухожилия, проявляющийся сильной болью и невозможностью сокращения поврежденной мышцы.

2. Как различить повреждения мышц из-за перенапряжения, растяжение сухожилия и растяжение мышцы?

Растяжение сухожилия и растяжение мышцы — это острые и травматические по причине повреждения, а перенапряжение — это не острое, повторяющееся поражение мягкотканных структур вследствие постоянно случающихся микротравм. Перенапряжение — это повреждение сухожилий или соединений мышцы и ее сухожилия. При микроскопии отмечают нарушение структуры местных тканей с их лизисом, лейкоцитарной инфильтрацией и экстравазацией крови.

Повреждения из-за перенапряжения (перетренировки) отмечаются у 30–50 % спортсменов и подразделяются на четыре степени тяжести:

I степень — боль только после физической активности;

II степень — боль во время и после физической нагрузки, не влияющая на спортивный результат;

III степень — боль во время и после физической нагрузки, влияющая на спортивный результат;

IV степень — постоянная боль, нарушающая ежедневную физическую активность.

3. Перечислите наиболее часто встречающиеся виды повреждений у спортсменов из-за перетренировки связок и сухожилий.

СВЯЗКИ	СУХОЖИЛИЯ
"Локоть юного бейсболиста"	Тендинит ахиллова сухожилия
"Колено пловца"	Верхненадколенниковый тендинит
Синдром илиотибиального тракта	Тендинит задней большеберцовой мышцы
"Колено прыгуна"	Теносиновит де Курвена
Подошвенный фасциит	Латеральный эпикондилит ("локоть теннисиста")
	Тендинит надостной мышцы (вращающей манжеты)
	Тендинит двуглавой мышцы плеча

4. Различаются ли понятия "тендинит", "тендиноз" и "теносиновит"?

Тендинит возникает из-за травмы сухожилия и связанных с нею разрушения сосудов и острого, подострого или хронического воспаления.

Тендиноз – это невоспалительной природы атрофия и дегенерация волокон внутри сухожилия, часто связанная с хроническим тендинитом. Тендиноз может привести к частичному или полному разрыву сухожилия.

Теносиновит – это воспаление паратендона, который является наружным влагалищем некоторых сухожилий и выстлан синовиальной мембраной (например поражение сухожилия разгибателей большого пальца кисти при теносиновите де Курвена).

5. Что такое "локоть теннисиста"?

"Локоть теннисиста" (лучше называть **латеральным эпикондилитом**) – это синдром, возникающий вследствие перетренировки, который проявляется болью по латеральной поверхности локтевого сустава. Данный синдром наблюдается у некоторых пациентов, которые связывают его появление с игрой в теннис. Дифференциальная диагностика болей по латеральной поверхности локтевого сустава включает местные заболевания, артрит локтевого сустава, инородные тела локтевого сустава, ущемление лучевого или заднего межкостного нервов и шейный спондилез с радикулитом.

На сегодняшний день латеральный эпикондилит считается воспалительным заболеванием и/или микроразрывом в месте прикрепления короткого лучевого разгибателя кисти (*m. extensor carpi brevis*). Провоцирующее движение – форсированное разгибание среднего пальца кисти против сопротивления – вызывает боль, так как эта мышца прикрепляется к основанию пясти среднего пальца. Лечение консервативное – наложение повязки на больной локоть (повязка Чопа [Chopat]), стягивающей проксимальные мышцы предплечья и разгружающей их в месте прикрепления во время физических упражнений; повязку носят 9–12 мес. Также применяют пероральные НПВС, местные инъекции кортикостероидов и физиотерапию.

6. "Локоть игрока в гольф" и "локоть юного бейсболиста" – повреждения механические, подобные "локтю теннисиста". Так ли это?

"Локоть игрока в гольф" (лучше называть **медиальным эпикондилитом**) возникает при повреждении от перетренировки сухожилий мышц пронаторов и сгибателей предплечья в месте их прикрепления к медиальному надмыщелку. Эта область подвергается вальгусно направленному воздействию на вершине замаха, и это воздействие продолжается до контакта клюшки с мячом. Боль отмечается над медиальным надмыщелком и усиливается при сгибании и пронировании предплечья на фоне сопротивления. Лечение включает покой, лед, НПВС и иммобилизацию. Инъекции стероидов и хирургические вмешательства требуются редко.

"Локоть юного бейсболиста" (воспаление медиального апофиза) наблюдается главным образом у юных питчеров (игрок, вбрасывающий мяч, в американском бейсболе) в возрасте от 9 до 12 лет. Заболевание возникает из-за вальгусно направленной силы при частом движении руки по кривой броска мяча. У пострадавшего отмечают микроразрывы сухожилий мышц пронаторов и сгибателей и, в тяжелых случаях, отрыв и раздробление медиального апофиза. Лечение – 2–3 нед отдыха конечности, не бросать мяч в течение 6–12 нед, а при смещении медиального апофиза – хирургическое вмешательство.

7. Какой клинический тест используется для диагностики разрыва вращающей манжеты плеча?

Диагностика проводится с учетом данных анамнеза, физикального осмотра и рентгенологического и других исследований (МРИ, УЗИ и др.) Разрыв вращающей манжеты отмечается как единственная находка после травмы (дислокация плечевой кости у больного после 40 лет) или как результат синдрома сдавления. Если разрыв значительный и вращательная манжета не выполняет свою механическую функцию, можно обнаружить положительный "тест падающей руки". Тест проводится следующим образом: больного просят отвести руку максимально в сторону до угла 90°. После чего ему велят отпустить руку, которая самостоятельно падает и прижимается вдоль туловища. В норме боль не возникает.

Если разрыв манжеты небольшой, как при III стадии синдрома сдавления, и она способна выполнять свою функцию, "тест падающей руки" будет отрицательным; но у некоторых пациентов боль может появляться вторично. Когда боль проходит, остается слабость мышц. Поэтому при диагностике вводят лидокаин в субакромиальную сумку для анестезии вращающей манжеты. Затем определяют силу мышц после отведения руки до 90°. При незначительном разрыве обычно отмечается небольшая слабость мышц по сравнению с другой стороной тела.

8. Как диагностировать разрыв вращающей манжеты (РВМ) рентгенологически?

Визуализирующие исследования полезны для диагностики РВМ. На обзорной рентгенограмме плеча выявляется приближение головки плечевой кости к акромиону. Дистанция между акромионом и головкой плеча менее 7 мм свидетельствует о наличии РВМ. Это происходит из-за потери вращающей манжетой своей механической функции — оттягивания головки плеча вниз. Ультразвуковое исследование также используется для диагностики РВМ, но результаты этого метода зависят от опытности врача. Магнито-резонансная томография — широко используемый метод, с помощью которого можно увидеть полный разрыв по всей толщине, тендинит и, иногда, частичный разрыв вращающей манжеты. Однако "золотым стандартом" в диагностике является проведение артрографии, когда контрастное вещество вводится в полость сустава. У больных с РВМ оно распространяется поперек вращающей манжеты в субакромиальную/поддельтовидную сумку.



Разрыв вращающей манжеты плечевого сустава и контраст, распространяющийся в субакромиальную (*короткая стрелка*) и поддельтовидную (*длинная стрелка*) сумки

9. Опишите повреждение, называемое стингером.

Это повреждение распространено среди игроков в американский футбол. Оно является результатом форсированного смещения шеи в сторону и аналогичного смещения ипсилатерального плеча вниз. Травма возникает, когда игроки проводят захват противника, при блокировке и падении, в том числе на игровое поле. В результате возникают тракционное повреждение плечевого сплетения и преимущественное поражение верхней конечности. Игроки жалуются на боли в плечевом суставе и руке по всей латеральной поверхности, иногда только на боли в плече. Часто отмечают также слабость мышц, иннервируемых двигательными корешками C_5- и C_6-сегментов спинного мозга. Лечение включает отдых для пораженной конечности и освобождение от тренировок до восстановления нормальной силы мышц.

10. Что такое hip pointer (повреждение бедра у атакующего защитника)?

Это контузия крыла подвздошной кости в результате прямого удара в контактных видах спорта (например американский футбол). Спортсмены жалуются на локальную сильную боль и на слышимый хруст или щелчок во время травмы. Часто после травмы игрок не может ходить. При физикальном осмотре отмечается болезненность, отек и нередко экхимозы, перемещающиеся вниз по ноге. Лечение включает наложение льда на область травмы, аналгетики и выполнение упражнений на растяжение.

11. "Щелкающее бедро" — это то же самое, что и синдром трения илиотибиального тракта, или нет?

"Щелкающее бедро" характеризуется появлением звука или ощущения щелчка внутри тазобедренного сустава при сгибании и разгибании тела, при этом илиотибиальный тракт проходит над большим вертелом. Обычно пациенты не жалуются на боли, если нет сопутствующего вертельного бурсита. Как правило, данное состояние возникает из-за тугого илиотибиального тракта (часть широкой фасции бедра) или дисбаланса мышц тазового пояса.

При **синдроме трения илиотибиального тракта** (СТИТ) отмечается боль по латеральной поверхности коленного сустава вследствие раздражения и воспаления дистальной части илиотибиального тракта, когда он проходит над латеральным мыщелком бедренной кости. Боль усиливается при пальпации дистальной части тракта в момент разгибания ноги в коленном суставе. Как правило, у пациента отмечают положительный **тест Обера**, который проводится следующим образом: в положении пациента на боку поврежденную ногу располагают сверху над здоровой, сгибают в коленном суставе до 90° и полностью отводят. В норме нога отводится свободно. Возникновение боли или сопротивления при отведении свидетельствует о положительном тесте Обера.

СТИТ возникает при чрезмерном интенсивном беге, беге по пересеченной местности. Лечение включает растяжение илиотибиального тракта, холод, физиотерапию, НПВС, улучшение тренировочного процесса и, редко, инъекции кортикостероидов.

12. Чем отличаются "колено пловца", "колено прыгуна" и "колено бегуна" друг от друга?

"Колено пловца" ("колено брассиста") — состояние, при котором боль в коленном суставе возникает при вальгусно направленной на колено силе при резком отталкивании ногой во время плавания брассом. Обычно это наблюдается при растяжении медиальной коллатеральной связки коленного сустава, что и вызывает боли.

"Колено прыгуна" — так называют **тендинит надколенника**. Часто встречается у прыгунов в высоту, баскетболистов и волейболистов. Характеризуется болями в нижнем полюсе надколенника, в месте прикрепления связки надколенника. Развивается из-за постоянного повреждения данной области, когда не происходит восстановления и заживления травмы.

"Колено бегуна" правильно было бы называть **бедренно-надколенниковым синдромом**. Оно присуще в основном бегунам и составляет до 30 % всех травм у этих спортсменов. Боль возникает из-за сдавления нервных волокон подхрящевой кости надколенника или синовита, но не вследствие хондромаляции надколенника.

13. Как поставить диагноз хондромаляции надколенника?

При визуальном осмотре хрящевой поверхности надколенника во время хирургической операции. Термином "хондромаляция надколенника" обозначают дегенеративный процесс суставной поверхности надколенника, начинающийся с размягчения хряща и далее через волокнистое изменение приводящий к формированию трещины по всей толщине его до подхрящевой костной ткани. Процесс разделяют на четыре стадии в соответствии с классификацией Аутебриджа (Outerbridge), использующей вышеприведенное описание и размеры поражения.

14. Что входит в дифференциальную диагностику болей передней поверхности колена?

Многие годы для определения болей передней поверхности колена использовали термин "хондромаляция надколенника". Применяли также термин "бедренно-надколенниковый синдром". Однако на настоящий момент перечень заболеваний, входящих в дифференциальную диагностику болей передней поверхности колена, весьма обширен.

Хондромаляция надколенника
Смещение надколенника
Аномалии движения надколенника
Тендинит *m. quadriceps femoris*/надколенника
Плотный илиотибиальный тракт
Патология менисков
Болезненный двойной надколенник
Тупая травма, скрытый перелом
Расслаивающий остеохондрит (надколенника)
Синдром Синдига–Ларсена–Йохансена
Симптоматическая складка колена
Синдром жировой подушки (болезнь Хоффа [Hoffa])
Бурситы, нижненадколенниковый/пренадколенниковый
Бурсит "гусиной сумки"
Ретинокулярная нейрома
Жесткая латеральная связка
Послеоперационная нейрома
Отраженная боль от бедра
Корешковая боль из пояснично-крестцового отдела позвоночника

15. Какие состояния чаще всего провоцируют возникновение болей передней поверхности колена?

Нарушение движения надколенника вследствие относительной слабости медиальной головки четырехглавого разгибателя. При этом нарушении увеличивается давление на боковую грань надколенника и возникает боль. Со временем развивается хондромаляция надколенника. Наиболее часто встречается у молодых людей и хорошо купируется при тренировке четырехглавого разгибателя и увеличении растяжимости сухожилий. Дополнительно назначают НПВС внутрь и бинтование надколенника со смещением его к центру. Другие нередкие поражения надколенника, которые сопровождаются болями по передней поверхности колена,— истинное смещение надколенника и тендинит.

16. Какие приемы физикального осмотра наиболее чувствительны и специфичны для диагностики повреждения передней крестовидной связки (ПКС)?

Хорошо известен тест для определения недостаточности ПКС, называемый симптомом **"переднего выдвижного ящика"**, с помощью которого субъективно измеряют переднее смещение в коленном суставе.

Наиболее чувствителен тест **Лахмана** (Lachman). Расслабленную ногу сгибают в коленном суставе под 20°, дистальную часть бедренной кости врач стабилизирует одной рукой, а другой смещает кпереди проксимальную часть большеберцовой кости. При недостаточности ПКС отмечаются увеличение смещения и мягкость в конечной точке по сравнению с противоположным неповрежденным коленом.

Наиболее специфичный тест — это симптом **смещения оси вращения**. Врач осуществляет вальгусно направленное движение с внутренней ротацией большеберцовой кости, при этом нога полностью разогнута в коленном суставе и отведена на 10–20° в тазобедренном суставе. Затем колено слегка сгибают. Когда колено сгибается до 20–30°, ощущается щелчок большеберцовой ротации. Тест проводится на другой, неповрежденной, ноге, и результаты сравниваются. Ощутимый щелчок возникает, если большеберцовая кость аномально подвывихнута (повернута кпереди и внутрь вторично из-за отсутствия ПКС) и встает в нормальную позицию при вторичном вправлении. Результат теста сильно зависит от степени расслабления мышц пациента; не рекомендуется его проведение без анестезии при острой травме коленного сустава.

17. Что такое "страшная триада" повреждения колена?

Разрыв ПКС, разрыв медиальной коллатеральной связки и разрыв медиального мениска. Эта комбинация повреждений часто является результатом занятий спортом, особенно футболом (американским футболом). Отмечается выраженный положительный симптом "переднего выдвижного ящика", положительный тест Лахмана, смещения оси вращения и значительная вальгусная деформация ноги при приложении вальгусно направленной силы на колено при его полном разгибании. Коленный сустав будет стабилен при приложении к нему варусно направленной силы, так как латеральная коллатеральная связка и задняя крестовидная связка не повреждены. Выпот в полость сустава из-за гемартроза может быть небольшим, вторичным по отношению к разрыву медиальной капсулы. Этот разрыв позволяет оттекать крови из полости коленного сустава. При подозрении на травму такой степени тяжести необходимо как можно быстрее обратиться к хирургу-ортопеду.

18. Назовите два наиболее частых повреждения сухожилий нижних конечностей у бегунов.

- Тендинит ахиллова сухожилия.
- Тендинит задней большеберцовой мышцы.

19. Каков наилучший метод лечения острого разрыва ахиллова сухожилия?

Острый разрыв ахиллова сухожилия происходит в результате чрезмерного сокращения *m. gastrocnemius* против сопротивления. Это наблюдается либо во время занятий спортом, либо при падении. Данная патология возникает часто, и диагностика повреждения несложна. У больного обычно отмечаются боль при ходьбе и слабость при отталкивании ногой от земли.

Пока не предложено идеального способа лечения. Рекомендуют применять следующие три способа. Первый — "закрытое" лечение — длительная или непродолжительная иммобилизация гипсовой повязкой в положении "конской стопы" (подо-

швенное сгибание под действием силы тяжести). При чрескожном сшивании наблюдались хорошие результаты, но имеется опасность повреждения *n. suralis*. Третий способ состоит в открытом сшивании сухожилия.

При оценке эффективности хирургического и нехирургического методов лечения установлено, что хорошее восстановление функции отмечалось при всех способах. "Закрытые" способы требуют больше времени и при их использовании отмечалось возникновение более выраженной тугоподвижности в голеностопном суставе. Самое важное различие состоит в частоте повторных разрывов. Повторный разрыв сухожилия отмечают в 1–5 % случаев хирургического лечения и в 8–16 % при использовании "закрытых" способов. Поэтому выбор метода должен быть индивидуализирован; основными критериями являются возраст пациента, уровень его физической активности, интересы больного и хирурга и опыт последнего. При повторном разрыве сухожилия общепринятым и наилучшим способом является "открытое" хирургическое восстановление целостности сухожилия.

20. Выявляется ли на боковой рентгенограмме стопы связь между подошвенным фасциитом и пяточной шпорой?

Это *terra incognita*. Многие годы пяточная шпора считалась важной причиной болей в пятке, а хирургическое вмешательство — стандартным методом лечения. В настоящее время, после получения новых данных анатомических и клинических исследований, наличие связи стало еще менее понятным.

Анатомически шпора возникает из места прикрепления короткого сгибателя пальцев, локализующегося по переднемедиальному краю бугристости пяточной кости несколько глубже места прикрепления подошвенной фасции. Перенапряжение одной из этих структур, как считается, приводит к возникновению реактивной воспалительной продукции костной ткани или формированию шпоры вторично из-за тракции этих структур. Однако неясно, какой из механизмов ответственен за это. В любом случае, шпора вторична по отношению к перенапряжению и лечение должно быть направлено на причину, а не на следствие.

21. Как различить "расколотую голень" и стресс-перелом?

"Расколотая голень" — это повреждение от "перетренировки", вызываемое хронической тракцией надкостницы большеберцовой кости. При этом поражаются либо берцовые мышцы, либо *m. soleus*, что характеризуется постепенно начинающейся болью по переднемедиальной или заднемедиальной поверхности голени. Боль возникает у спортсмена на старте забега, во время бега стихает и вновь усиливается после окончания забега. При пальпации определяется болезненность по заднемедиальному краю большеберцовой кости, обычно на границе средней и нижней трети. Боль усиливается при дорсальном сгибании стопы против сопротивления. Рентгенограмма нормальная, а при сканировании кости отмечается веретенообразное накопление контраста. "Расколотую голень" часто еще называют **медиальным большеберцовым стресс-синдромом**.

Стресс-перелом — это повреждение от "перетренировки", когда скорость поднадкостничной резорбции превышает скорость формирования новой кости. У бегунов наиболее часто поражается большеберцовая кость (30 %), но не исключена и другая локализация повреждения в зависимости от вида спорта и активности. Стресс-перелом большеберцовой кости вызывает боль у бегуна в течение не только всей дистанции, но и после окончания бега. Отмечается локальная болезненность по всему переднему краю большеберцовой кости. Боль усиливается, если к этой области

поднести звучащий камертон. В начале заболевания на рентгенограмме не обнаруживают патологии, однако через 5 нед и более она выявляется. При сканировании кости отмечают поглощение препарата, а при компьютерной томографии и МРИ — патологию. Для окончательного заживления и предупреждения прогрессирования поражения вплоть до полного перелома необходимо избегать физических нагрузок.

22. Какие травмы кисти отмечаются у спортсменов?

1. **"Палец-колотушка".** Отрыв сухожилия разгибателя пальца с переломом или без него, поражающий дистальный межфаланговый сустав. Спортсмен не может разогнуть палец в этом суставе.
2. **Джерси-палец** (джерси — вязаная кофта, которую ранее носили игроки в регби). Отрыв сухожилия глубокого сгибателя пальцев приводит к невозможности согнуть палец в ДМФ-суставе. Обычно возникает в момент захвата одежды противника (джерси) в американском футболе.
3. **Большой палец охотника.** Разрыв локтевой коллатеральной связки первого пястно-фалангового сустава.
4. **"Костяшки боксера".** Продольный разрыв сухожилия общего разгибателя пальцев, лежащего на головках пястной кости (обычно третий ПФ-сустав), что приводит к слабости разгибателей этого пальца.

23. Как часто встречаются профессиональные повреждения от "переиспользования"?

Повторяющиеся движения во время длительной работы приводят к возникновению повреждения от "переиспользования" у людей некоторых профессий. Приблизительно 10–20 % музыкантов, машинисток, кассиров и рабочих конвейера жалуются на повторяющийся синдром растяжения. Наиболее частые заболевания — тендинит двуглавой мышцы плеча, туннельный запястный синдром и тендинит де Курвена. У больных с тендинитом следует тщательно собирать профессиональный анамнез, чтобы определить, не является ли профессия причиной заболевания.

24. У людей каких профессий чаще встречается остеоартрит?

Некоторые профессии являются причиной перенапряжения и травмы сустава, что приводит к раннему остеоартриту. Чаще страдают суставы, уже поврежденные ранее, имеющие патологическую установку оси (осей) или нестабильность из-за патологии связочного аппарата. Например, танцоры балета (голеностопный сустав, стопа); рудокопы, заклепщики или сталевары (локтевой сустав); рабочие, пользующиеся отбойными молотками (кисть, лучезапястный сустав) и шахтеры (коленный сустав).

25. Опишите принципы лечения тендинитов и повреждений от "переиспользования".

Принципы лечения хорошо запоминаются с помощью мнемоника **PRICES** (цены).

ПЕРВИЧНАЯ ТЕРАПИЯ	ВТОРИЧНАЯ ТЕРАПИЯ
P — **P**rotection (защита от нагрузки)	**P** — **P**hysical modalities (физиотерапия)
R — **R**est (отдых)	**R** — **R**ehabilitation (реабилитация)
I — **I**ce (лед)	**I** — **I**njection (инъекции)
C — **C**ompression (давящая повязка)	**C** — **C**ross-training (лечебная физкультура)
E — **E**levation (возвышенное положение)	**E** — **E**valuation and re-evaluation (обследование и повторное обследование)
S — **S**upport (поддержка повязкой)	**S** — **S**alicylates (салицилаты)

Основой лечения является раннее обезболивание и противовоспалительная терапия травмы мягких тканей. Длительно текущее воспаление ухудшает процесс заживления мягких тканей, что приводит к их детренированности и функциональной недостаточности. При активном воспалительном процессе важен относительный отдых для области поражения. Лед эффективен как противовоспалительный агент только в первые часы после травмы, потом предпочтительнее использовать тепло. Иммобилизация шиной или повязкой может применяться для усиления защиты травмированной конечности или части ее от нагрузки.

26. Когда проводится лекарственная терапия?

Часто используются НПВС, которые примерно равноэффективны. После острой травмы они действенны не более 72 ч. Длительное применение рекомендуется при хронических состояниях "перетренировки".

Инъекции кортикостероидов при хронических процессах не дают полного излечения, но их следует назначить, чтобы ускорить процесс реабилитации. Инъекции должны проводить специалисты, знающие о побочных эффектах препаратов. Кортикостероиды увеличивают скорость деградации коллагена, снижают синтез нового коллагена, уменьшают прочность сухожилия при растяжении, что приводит к его разрыву, если инъекции выполняются неправильно или слишком часто. Больному необходимо рекомендовать ограничивать нагрузку на пораженную область в течение 2–3 нед после инъекции.

Избранная литература

Crenshaw A. H. (ed.). Campbell's Operative Orthopaedics, 8th ed. Philadelphia, Mosby, 1992.

Fulkerson J. P. Patellofemoral pain disorders: Evaluation and management. JOAAOS, 2: 124–132, 1994.

Graham C. E. Painful heel syndrome. Foot Ankle, 3: 261, 1983.

Hadler N. Industrial rheumatology. Arthritis Rheum., 20: 1019–1025, 1977.

Jobe F. W., Ciccotti M. G. Lateral and medial epicondylitis of the elbow. JOAAOS, 12: 1–8, 1994.

McDermott F. Repetition strain injury: A review of current understanding. Med. J. Aust., 14: 196–200, 1986.

O'Connor F. G., Sobel J. R., Nirschl R. P. Five-step treatment for overuse injuries. Phys. Sports Med., 20(10): 128–142, 1992.

Pullman S., Mooar P. Sports and occupational injuries. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 295–298.

Renstom P., Johnson R. J. Overuse injuries in sports: A review. Sports Med., 2: 316–333, 1985.

Swain R. A., Kaplan B. K. Practice and pitfalls of corticosteroid injections. Phys. Sports Med., 23(3): 27–40, 1995.

Torg J. S., Glasgow S. G. Criteria for return to contact activities following cervical spine injury. Clin. J. Sports Med., 1: 12–26, 1991.

ГЛАВА 68. НЕЙРОПАТИИ ОТ СДАВЛЕНИЯ (КОМПРЕССИОННЫЕ НЕЙРОПАТИИ)

David R. Finger, M.D.

1. Что такое компрессионные нейропатии? Как они возникают?
Компрессионные нейропатии возникают при сдавлении периферического нерва в узком анатомическом пространстве. Сдавление может быть результатом повышения давления, натяжения, углового искривления, ишемии или трения; если нервный ствол уже был поврежден, как при алкоголизме или диабете, это делает его более уязвимым. Дисфункция нерва характеризуется замедлением проведения импульса, демиелинизацией и ремиелинизацией. При осмотре пораженного нерва отмечается его отек проксимальнее места сдавления.

2. Возникает ли компрессионная нейропатия при ревматоидном артрите?
Воспаление и отек синовии, синовиальных сумок, связок и сухожильных влагалищ могут приводить к сдавлению близлежащих нервов. Нейропатии от сдавления встречаются приблизительно у 50 % больных с хроническим РА в течение их жизни. Интересно, что не выявлено наличие какой-либо корреляции с продолжительностью болезни, ревматоидным фактором, уровнем реагентов острой фазы воспаления (скорость седиментации крови), функциональным классом или внесуставным заболеванием. Синдром карпального канала встречается с частотой 23–69 % при РА.

3. Перечислите дифференциальные диагнозы при нейропатии.
- Полинейропатия.
- Патология плечевого сплетения.
- Радикулопатия.
- Феномен Рейно.
- Рефлекторная симпатическая дистрофия.
- Васкулит.
- Синдромы “перегрузки” (тендинит).

4. Как обычно диагностируют компрессионные нейропатии?
Как правило, для постановки диагноза достаточно обнаружения характерных симптомов в ходе проведения провокационных приемов (симптом Тинеля [Tinel]). Электродиагностические исследования (определение скорости проведения по нерву и электромиография) часто выпоняются для подтверждения диагноза и определения места поражения.

5. Когда показано проведение электродиагностических исследований?
- Когда диагноз неясен.
- Для исключения радикулопатии и полинейропатии.
- Для контроля за течением заболевания у больных, находящихся на консервативном лечении.
- Перед хирургическим вмешательством.

6. Опишите характерные клинические признаки компрессионной нейропатии.
- Парестезии, которые определяются в области сенсорной иннервации пораженного нерва.

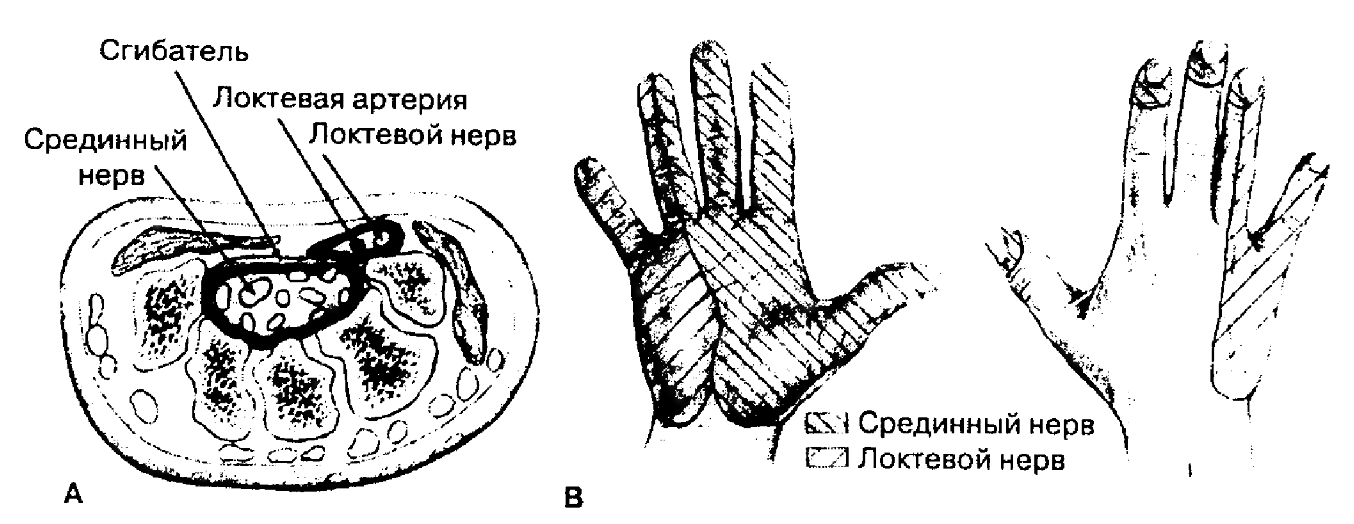
- Жалобы пациента на наличие жжения, зуда, боли или чувства "уколов булавками и иголками".
- Симптоматика не связана с движением и выполнением работы.
- Болезненность пораженной области не является признаком нейропатии.
- Симптоматика усиливается ночью и во время отдыха.
- Мышечная слабость и атрофия — поздно возникающие.
- Обычно односторонние, за исключением идиопатического синдрома карпального канала.
- Отсутствуют отек и вазомоторные аномалии.

7. Опишите признаки, выявляемые при физикальном обследовании, которые свидетельствуют о наличии компрессионной нейропатии.

Положительным признак Тинеля считается в том случае, когда при постукивании в месте сдавления нерва возникают боль и парестезии, иррадиирующие дистально в область сенсорной иннервации нерва. При синдроме карпального канала данный признак обладает чувствительностью 60 % и специфичностью 67 %. **Проба Фалена** проводится для выявления синдрома карпального канала; положительной она считается тогда, когда максимальное пассивное сгибание руки в лучезапястном суставе в течение 1 мин вызывает или усиливает парестезии в зоне иннервации срединного нерва. При синдроме карпального канала эта проба обладает чувствительностью 75 % и специфичностью 47 %. Недавно описанный признак — **"волярный хот дог"** (отек в области лучезапястного сустава по локтевой стороне сухожилия длинного сгибателя) был отмечен у 61 из 63 больных с синдромом карпального канала.

8. Что такое синдром карпального канала?

Синдром карпального канала (СКК) — наиболее часто наблюдаемая компрессионная нейропатия. Встречаемость — 0,2–1 %. СКК возникает, когда срединный нерв сдавливается связкой сгибателей в области лучезапястного сустава, что вызывает характерные ночные парестезии, которые иногда при отведении большого пальца прогрессируют до потери чувствительности и мышечной слабости пальца (см. рисунок). У половины больных это заболевание двустороннее и встречается чаще у людей с профессиями, требующими сильных и повторных движений кистью (упаковщики мяса, обработчики моллюсков, музыканты).



А. Анатомия области лучезапястного сустава, показывающая путь срединного нерва через карпальный канал в непосредственной близости от канала Гийона, где проходит локтевой нерв; **В.** Зоны иннервации срединного и локтевого нервов

9. Перечислите некоторые заболевания и состояния, связанные с синдромом карпального канала.

Используйте мнемоник — **PRAGMATIC**.

P — **P**regnancy (20 %) — беременность;
R — **R**heumatoid arthritis — ревматоидный артрит;
A — **A**cromegaly — акромегалия;
G — **G**lucose (diabetes) — глюкоза (диабет);
M — **M**echanical — механические повреждения (перегрузка, профессиональные повреждения);
A — **A**myloid — амилоид;
T — **T**hyroid (myxedema) — заболевание щитовидной железы (микседема);
I — **I**nfection — инфекции (туберкулез, грибковые инфекции);
C — **C**rystals — кристаллические нефропатии (подагра, псевдоподагра).

10. Как лечить синдром карпального канала?

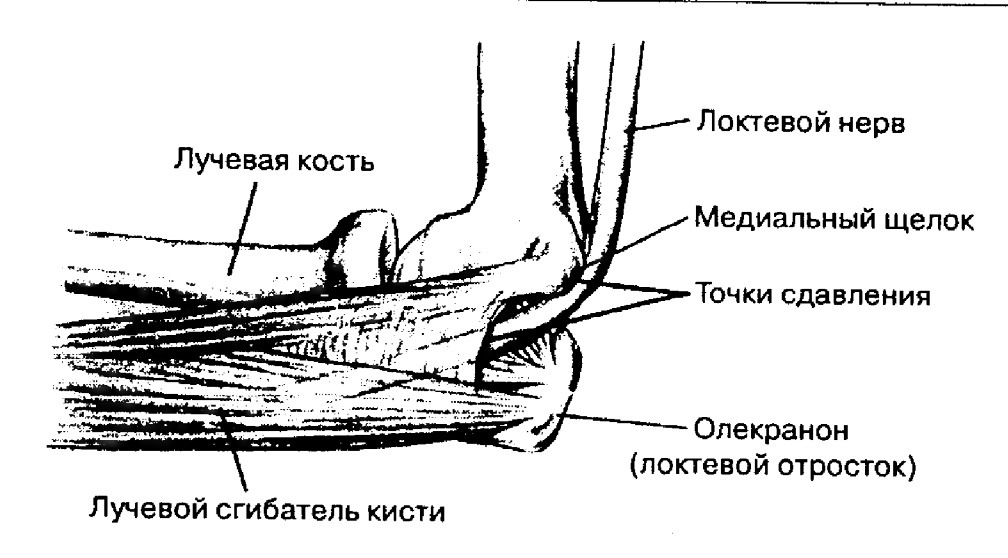
Нехирургическое лечение заключается в предотвращении повторяющихся движений в лучезапястном суставе, иммобилизации лучезапястного сустава на ночь (и во время работы) вместе с приемом НПВС. Быстрое облегчение дают инъекции кортикостероидов (80 %). Показаниями к **хирургическому лечению** (рассечение поперечной запястной связки) являются неэффективность консервативной терапии, жалобы на дискомфорт, нарушающий нормальную жизнь больного, и мышечную слабость или атрофию. У 90 % больных достигаются хорошие результаты.

11. Где еще может возникнуть компрессионная нейропатия срединного нерва?

Синдром переднего межкостного нерва отмечается, когда этот нерв, чисто двигательная часть срединного нерва, сдавливается на 6 см дистальнее латерального надмыщелка. В результате этого пациент не может согнуть первый и указательный пальцы в дистальных суставах, что выражается в виде **признака плоского щипка** (невозможность показать пальцами руки букву "О"). **Синдром круглого пронатора** отмечается при сдавлении срединного нерва круглым пронатором на предплечье в проксимальной его части. Сдавление усиливается при захвате кистью предметов и ее пронации.

12. Опишите различные компрессионные синдромы локтевого нерва.

Сдавление локтевого нерва в области локтевого сустава — вторая наиболее частая компрессионная нейропатия верхней конечности — отмечается в случаях, когда приложенное снаружи давление приходится на борозду локтевого нерва в области медиального надмыщелка плечевой кости (синовит, остеофиты, длительное нахождение локтя на плоской поверхности у больных во время общей анестезии), при смещении во время сгибания в локтевом суставе и сдавлении под апоневрозом локтевого сгибателя кисти. **Локтевой туннельный синдром** проявляется парестезиями в зоне иннервации локтевого нерва, слабостью мышц при щипке и захвате и атрофией гипотенара. Сдавление локтевого нерва часто усиливается при сгибании руки в локтевом суставе. Лечение включает предотвращение длительного сгибания локтя, местные инъекции кортикостероидов (при РА) и хирургическую декомпрессию (в тяжелых случаях). Туннельный синдром локтевого нерва отмечается тогда, когда локтевой нерв ущемляется в канале Гийона в области лучезапястного сустава (см. предыдущий рисунок), что проявляется такой же симптоматикой, как и при локтевом туннельном синдроме. Когда ущемление локтевого нерва развивается постепенно с небольшими нарушениями чувствительности или дизэстезиями, то это называется поздним **параличом локтевого нерва**.



Анатомия локтевого нерва в области локтевого сустава. Места частого ущемления нерва у медиального надмыщелка и борозды локтевого нерва

13. Что такое синдром выходного отверстия грудной клетки?

Этот редкий синдром встречается в васкулопатической и/или нейрогенной формах. Сужение просвета подключичной артерии выражается ишемическими симптомами, в то же время окклюзия вены вызывает отек конечности, расширение поверхностных вен и тромбозы. Сдавление плечевого сплетения происходит шейным ребром (35 %), фиброзной связкой, лестничными мышцами или удлиненным поперечным отростком седьмого шейного позвонка. Это выражается в слабости мускулатуры руки и потере чувствительности в зоне иннервации локтевого нерва на кисти и предплечье. **Прием Адсона** (Adson) проводится следующим образом: врач пальпирует пульс на лучевой артерии, при этом пациент глубоко дышит, разогнув шею и повернув голову в ипсилатеральную сторону. Положительным прием Адсона считается при ослаблении пульса на лучевой артерии и появлении жалоб. **Прием гиперотведения** – другой провокационный тест для диагностики синдрома выходного отверстия грудной клетки – проводится при отведении руки на 180° с наружной ротацией. Синдром труден для диагностики, так как при электродиагностических исследованиях патология не обнаруживается и многие здоровые люди имеют ложноположительные пробы при физикальном обследовании. Лечение включает выполнение упражнений, направленных на увеличение силы и амплитуды движений, улучшающих осанку и предупреждающих гиперотведение руки; а также хирургическое вмешательство при тяжелых и стойких к терапии симптомах (резекция шейного ребра или фиброзной связки).

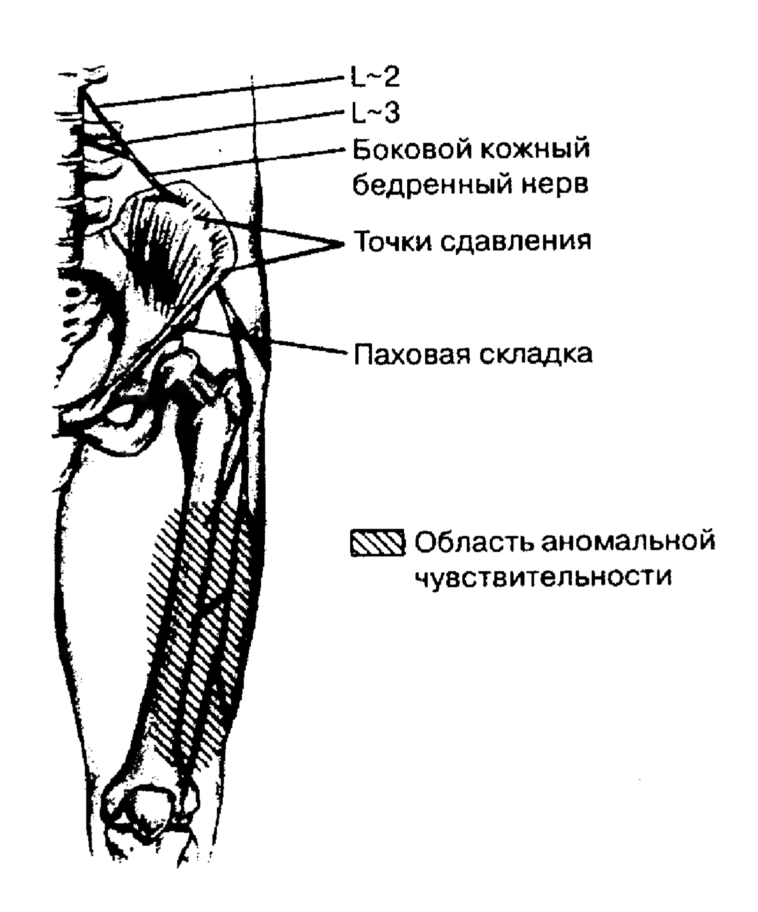
14. Когда возникает ущемление лучевого нерва?

Неправильное положение пациента во время анестезии или сна приводит к длительной компрессии лучевого нерва в одноименной борозде плечевой кости. Клинически это выражается в виде вялой кисти и называется **паралич субботней ночи**, так как это поражение часто отмечается у пациентов, перенесших токсическую кому (алкогольную, наркотическую). **Задний межкостный нерв**, двигательная ветвь лучевого нерва, сдавливается в области локтя, что выражается в мышечной слабости при разгибании пальца.

15. Что такое мералгия парестетика (болезнь Рота–Бернгардта)?

Мералгия (греч. – “боль в бедре”) парестетика возникает при сдавлении паховой связкой латерального кожного нерва бедра (чувствительный нерв) чуть медиальнее

передневерхней ости подвздошной кости. Это выражается в жгучей боли и дизэстезии переднебоковой поверхности бедра (см. рисунок). Наиболее частые причины этого состояния — ожирение, беременность, травма, хирургическая операция (аппендэктомия или паховая герниотомия), тесная одежда (пояса) и сахарный диабет. Синдром часто проходит самостоятельно, лечение консервативное и включает похудание, отказ от обтягивающей одежды и, редко, инъекции кортикостероидов в место сдавления.



Анатомия латерального кожного нерва бедра. Паховая складка и передневерхняя ость подвздошной кости — наиболее вероятные места ущемления

16. Опишите синдром грушевидной мышцы.

Этот спорный синдром, относящийся к седалищному нерву, возникает из-за ущемления седалищного нерва грушевидной мышцей. Больные жалуются на боль в ягодице с иррадиацией вниз по задней поверхности ноги. Чаще всего этот синдром встречается у женщин, и ему предшествует травма. При физикальном обследовании отмечаются боль и ишиас при наружной ротации в тазобедренном суставе (иногда при внутренней ротации) вместе с болезненностью грушевидной мышцы при ректальном или вагинальном исследованиях. Хороший лечебный эффект отмечается при местных инъекциях кортикостероидов.

17. Женщина в возрасте 50 лет жалуется на боли и жжение в области между третьим и четвертым пальцами стопы. Симптоматика усиливается при ходьбе по твердой поверхности и ношении обуви на высоком каблуке. Область между третьей и четвертой головками плюсневых костей стопы женщины болезненна при пальпации. Каков возможный диагноз?

Неврома Мортона (Morton) возникает при ущемлении подошвенного межпальцевого нерва чаще всего поперечной плюсневой связкой между головками третьей и чет-

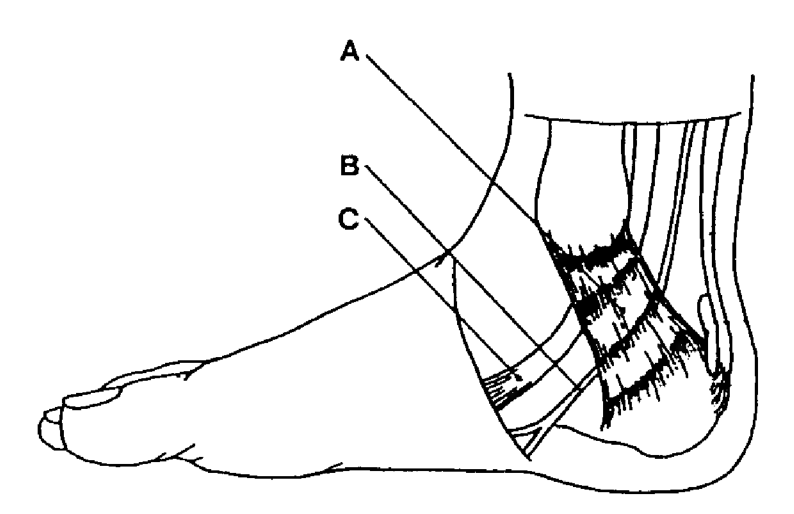
вертой плюсневых костей. Эта патология, как правило, наблюдается у женщин, которые носят узкую обувь. Лечение включает ношение свободной обуви, стелек под головками плюсневых костей, местное введение кортикостероидов.

18. Какой из нервов наиболее часто ущемляется у пациентов с безболевой вялой стопой?

Общий малоберцовый нерв. **Парез малоберцового нерва** обычно возникает как результат его компрессии над головкой малоберцовой кости при длительном сидении с перекрещенными ногами, сидении на корточках, неудачном гипсовании и бинтовании. Отмечаются снижение чувствительности по латеральному краю ноги, нарушение эверсии стопы (поверхностный малоберцовый нерв) и дорсального сгибания (глубокий малоберцовый нерв). Эти нарушения связаны с тем, что повреждение расположено проксимальнее по ходу общего малоберцового нерва.

19. Пациент предъявляет жалобы на жгучие дизэстезии в пальцах ноги и подошве, распространяющиеся проксимально до медиальной лодыжки, которые усиливаются ночью, но частично ослабевают при ходьбе. Какой синдром наиболее вероятен у этого пациента?

Синдром предплюсневого канала, возникающий при сдавлении заднего большеберцового нерва связкой сгибателей, расположенной ниже и кзади от медиальной лодыжки (см. рисунок). **Признак Тинеля** (перкуссия кзади от медиальной лодыжки) и **турникетный тест** (надавливание на связку сгибателей) считаются положительными, когда при их проведении пациент предъявляет описанные в вопросе жалобы. Заболевание встречается чаще у женщин и связано с травмой, переломом, вальгусной деформацией, увеличением амплитуды движений в голеностопном суставе, воспалительным артритом (наблюдается более чем у 25 % больных ревматоидным артритом), диабетом и профессиональными факторами. Лечение состоит в назначении НПВС, местных инъекций кортикостероидов и ношении ортопедической обуви. Хирургическое вмешательство показано при неэффективности консервативной терапии.



На рисунке показан ход заднего большеберцового нерва (**B**) и сухожилия задней большеберцовой мышцы (**C**) ниже медиальной лодыжки и под связкой сгибателей (**A**). (Иллюстрация Дебры Фогельгезанг.)

Избранная литература

Chang D. J., Paget S. A. Neurologic complications of rheumatoid arthritis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 19: 955–973, 1993.

Dawson D. M. Entrapment neuropathies of the upper extremities. N. Engl. J. Med., 329: 2013–2018, 1993.

Grabois M., Puentes J., Lidsky M. Tarsal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. Arch. Phys. Med. Rehabil., 62: 401–403, 1981.

Hadler N. M. Nerve entrapment syndromes. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 1619–1624.

Herbison G. J., Teng C., Martin J. H. et al. Carpal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis. Am. J. Phys. Med., 52: 68–74, 1973.

Katz J. N., Larson M. G., Sabra A. et al. The carpal tunnel syndrome: Diagnostic utility of the history and physical examination findings. Ann. Intern. Med., 112: 321–327, 1990.

Nakano K. K. Entrapment neuropathies and related disorders. In: Kelly W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1712–1727.

Nakano K. K. The entrapment neuropathies of rheumatoid arthritis. Orthop. Clin. North Am., 6: 837–860, 1975.

Nashel D. J. Entrapment neuropathies. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology, 1st ed. St. Louis, Mosby, 5: 19.1–19.12, 1994.

Shuman S., Osterman L., Bora F. W. Compression neuropathies. Semin. Neurol., 7: 76–87, 1987.

ГЛАВА 69. СИНДРОМ РЕФЛЕКТОРНОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ

David H. Collier, M.D.

1. Дайте определение рефлекторной симпатической дистрофии (РСД).

Не существует общепринятого определения. Большинство определений включает четыре критерия.

- Диффузная боль, обычно неанатомического характера и часто довольно сильная.
- Припухлость пораженной конечности.
- Нарушение функции в пораженной области из-за боли и/или изменений в коже и костях.
- Дисфункция вегетативной нервной системы с признаками сосудодвигательных реакций, включая снижение или, реже, увеличение температуры кожи и влажность/потливость или сухость/шелушение кожи.

Некоторые определения включают эффект снятия боли при симпатической блокаде. Другие описывают РСД в контексте симптомов и жалоб.

2. Каковы классические симптомы и жалобы при РСД?

- Боль и отечность конечности.
- Трофические изменения на той же конечности:
  - атрофия кожи или пигментные изменения;
  - гипертрихоз;
  - гипергидроз;
  - изменения ногтей.

- Симптомы и жалобы, говорящие о сосудистой дисфункции.
- Боль и/или ограничение амплитуды движений в плечевом суставе на ипсилатеральной стороне.
- Наличие провоцирующих факторов, например травмы, хирургического вмешательства, инфаркта миокарда, болезни позвонковых дисков.

Боль часто описывается как жгучая и сильная. Она обычно распространяется на всю вовлеченную область, будь то кисть или стопа, хотя может выявляться поражение любой другой части тела. Как правило, отмечается аллодиния, боль от слабых стимулов, таких как легкое касание или даже поглаживание. Также часто возникает гиперпатия — длительное ощущение боли после прекращения болевой стимуляции. Сосудодвигательная дисфункция обнаруживается появлением синюшной и холодной на ощупь области (но изредка гиперемией и повышением температуры кожи) вместе с необъяснимой потливостью (изредка сухостью и шелушением). В процессе эволюции РСД могут развиться дистрофические изменения кожи, такие как атрофия подкожной жировой клетчатки с блестящей, твердой, лишенной волос кожей над ней. На поздних стадиях заболевания можно отметить появление контрактур на сгибательной поверхности кисти, что приводит к формированию "когтистой лапы" и нарушению функции кисти.

3. Назовите некоторые синонимы РСД.

Каузалгия большая и малая
Острая атрофия кости
Атрофия Судека (Sudeck)
Остеоатрофия Судека
Острый периферический топонейроз
Травматический ангиоспазм
Травматический вазоспазм
Посттравматический остеопороз
Постинфарктная склеродактилия
Синдром плеча–кисти
Рефлекторная дистрофия
Рефлекторная нейроваскулярная дистрофия
Рефлекторная симпатическая дистрофия
Симпаталгия
Алгодистрофия
Алгонейродистрофия
Гиперпатическая боль
Симпатически обусловленная боль
Синдром сложной регионарной боли

4. Кто такой Силас Вейр Митчел (Silas Weir Mitchell)?

Сайлас Вейр Митчел был неврологом и хирургом Армии США во время Гражданской войны. Он работал в больнице Турнера (Turner) в Филадельфии, куда поступали раненые с неврологическими повреждениями. В октябре 1864 г. во время начала похода Шермана из Атланты к океану и осады Гранта в Питерсбурге д-р Митчел и его двое коллег Джордж Морхаус (Morehouse) и Уильям Кин (Keen) опубликовали ставший классическим труд *"Огнестрельные ранения и другие повреждения нервов"*. В этой книге содержится детальное описание РСД. Авторы считали, что возникновение синдрома связано с травмой даже при отсутствии прямого повреждения нервного ствола и что данная патология имеет суставную природу. В 1867 г. д-р Митчел ввел термин "каузалгия" (в переводе с греч. "жар" и "боль"), характеризующий этот синдром (опубликовано в журнале "Записки санитарной комиссии США"). Он считается "отцом" РСД в этой стране.

5. Кто страдает РСД?

Мужчины и женщины подвержены ему одинаково. Если предрасполагающие факторы наблюдаются у лиц одного пола чаще, чем у лиц другого пола (например, инфаркт миокарда у мужчин), то это равенство нарушается. Взрослые чаще болеют, чем дети.

Самая высокая заболеваемость зафиксирована среди 40–60-летних, при среднем возрасте пациентов 50 лет. Статистики встречаемости у детей нет, так как заболевание остается у них нераспознанным или расценивается как психическая патология. У детей РСД протекает доброкачественно. В 75 % случаев существует явный предрасполагающий фактор к развитию РСД.

6. Каковы факторы, предрасполагающие к развитию РСД?

Провоцирующие факторы

- Травма
  - Переломы
  - Рваные раны
  - Краш-повреждения
- Контузии
  - Растяжения сухожилия
- Иммобилизация (гипсовая)
- Инфаркт миокарда
- Инсульты и другие повреждения ЦНС
- Плевро-легочные болезни
- Хирургические вмешательства (особенно по поводу синдрома карпального канала и невромы Мортона)
- Химические ожоги
- Электрические ожоги
- Постгерпетическая невралгия
- Патология шейного отдела позвоночника
- Подкожные инъекции
- Лекарства (барбитураты)
- Злокачественные новообразования
- Беременность
- Болезни периферических нервов
- Эмоциональный стресс

Предрасполагающие факторы

- Сахарный диабет
- Гиперпаратиреоз
- Гипертиреоз
- Множественный склероз
- Нейровегетативная дистония
- Гипертриглицеридемия
- Алкоголизм
- Курение табака

7. Через какое время после действия провоцирующего фактора, например травмы, у пациента может развиться РСД?

РСД развивается в течение дней или недель. Примерно в 80 % случаев заболевание проявляется в течение 3 мес от момента травмы, но во многих случаях РСД начинался спустя 6 мес.

8. Что такое синдром плечо–кисть?

Этот термин был введен д-ром Отто Стейнброкером (Steinbrocker) в 1947 г. для описания сопутствующего поражения плеча, наблюдаемого при РСД кисти. Отмечаются диффузная болезненность ипсилатеральной кисти плечевого сустава, ограничение амплитуды движений в нем во всех направлениях. Поражение иногда прогрессирует вплоть до адгезивного капсулита.

9. Назовите стадии РСД.

Стейнброкер первым разделил течение болезни на три стадии. Некоторые авторы считают необходимым выделять четвертую.

Стадия 1 (острая). Обычно длится 3–6 мес после развития РСД и характеризуется:
- болью в конечности или плече;
- припухлостью конечности;
- изменениями цвета конечности;
- болями при движении;
- ранним остеопорозом на рентгенограмме.

Стадия 2 (дистрофическая). Продолжается следующие 3–12 мес и характеризуется:
- болевым синдромом;
- переходом припухлости в плотный отек;
- началом атрофии подкожной клетчатки и мышц пораженной конечности;
- прогрессированием остеопороза.

Стадия 3 (атрофическая). Классически ее начало описывается через 9–18 мес после возникновения РСД и характеризуется следующими признаками:
- боль прежней интенсивности или уменьшается;
- ткани конечности становятся твердыми (жесткими);
- отечность трансформируется в околосуставные утолщения;
- кожа становится гладкой, глянцевой и как бы растянутой;
- появляется ломкость ногтей;
- остеопороз прогрессирует, возникают патологические переломы.

Стадия 4 (психологическая). У нелеченного или неактивно леченного больного может развиться тяжелая депрессия, появиться суицидные мысли и/или желание подвергнуться хирургическому лечению (что приводит к усилению болей).

Хотя разделение болезни на стадии полезно, но иногда трудно классифицировать стадию у конкретного больного. Очень часто 1-я и 2-я стадии сливаются или переходят одна в другую и обратно. У некоторых пациентов болезнь может оставаться в одной стадии месяцы или годы, в то время как у других быстро прогрессирует от 1-й до 4-й. Эффективность лечения на ранних стадиях выше, чем на поздних.

10. Какие факторы могут поддерживать течение заболевания через стадии?



Анат. — анатомические факторы (повреждение, с которым связано возникновение РСД); ПС — психологические факторы; Систем. — системные факторы и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, инсульт или инфаркт миокарда; Суд. — судебные факторы, подача иска за повреждение, выплата компенсации работнику и другие формы получения вторичного дохода. (Из: Amadio P. C., Mackinnon S. E., Merrit W. H. et al. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: Consensus report of an ad hoc committee of American Association for Hand Surgery on the definition of reflex sympathetic dystrophy syndrome. Plast. Reconstr. Surg., 87: 371–375, 1991; с разрешения.)

11. Опишите двустороннее поражение при РСД.

Двустороннее поражение у больных с РСД встречается, по данным разных авторов, в 18–100 % случаев в зависимости от способа диагностики и используемых критериев. Применение альгометра на пораженном суставе выявляет наличие патологии с обеих сторон практически у всех больных, в то же время сцинтиграфия костей обнаруживает двустороннее поражение только в 22 % случаев РСД. На стороне вторичного поражения отмечается меньшее количество признаков и симптомов, чем на первично пораженной стороне. Двустороннее поражение, как правило, симметрично,

с теми же вовлеченными областями, но на стороне вторичного поражения отмечается неоднородный, пятнистый характер изменений.

12. Имеются ли какие-нибудь явные рентгенологические признаки РСД на рентгенограммах?

Характерная рентгенологическая картина при РСД включает отек мягких тканей, пятнистое или крапчатое снижение плотности кости (остеопения). Эти явления становятся очевидными при сравнении рентгенограмм пораженной и контралатеральной сторон. Рентгенологическая картина при РСД впервые была описана Судеком в 1900 г. и часто называется **атрофией Судека**. Пятнистая остеопения облегчает постановку диагноза, но она отмечается менее чем у половины больных.

Рентгенография с увеличением помогает выявить пять видов резорбции кости:

1. Истончение трабекулярной зоны кости в области метафиза, что выглядит как лентовидный, пятнистый или периартикулярный остеопороз.
2. Субпериостальная резорбция кортикального слоя кости, выражающаяся неровностью, гофрированными краями с наружной стороны диафиза.
3. Эндостальная резорбция кости — неровные края эндооста и изменения толщины кортикального слоя кости.
4. Внутрикортикальная резорбция — чрезмерная исчерченность или наличие туннелей в кортикальном слое кости параллельно ее продольной оси.
5. Субхондральные и околосуставные эрозии, выявляемые как малые околосуставные участки снижения плотности и внутрисуставные щели в субхондральной кости.



Рентгенография кистей рук. РСД левой руки. Обратите внимание на значительный периартикулярный остеопороз по сравнению с правой рукой

13. Каковы признаки РСД при проведении сцинтиграфии?

Результаты трехфазного сканирования кости с использованием технеция-99m-пертехнетата отличаются в зависимости от стадии болезни. На первой стадии отмечают возрастание скорости кровотока и увеличение депонирования крови с ранней или задержанной гиперфиксацией (в 80 % случаев обнаруживается патология). На вто-

рой стадии нормализуется кровоток и депонирование крови, но сохраняется ранняя или задержанная гиперфиксация. На этой стадии болезни обнаруживают патологию в 50 % случаев. На третьей стадии болезни отмечают снижение кровотока и депонирования крови и у небольшого числа пациентов имеется ранняя или задержанная гиперфиксация. Таким образом, сцинтиграфия позволяет обнаружить патологию на ранних стадиях РСД, а с прогрессированием болезни ее результаты становятся нормальными, что не исключает диагноз РСД.

14. Как используется термография для диагностики РСД?

Некоторые авторы считают, что инфракрасная термография является наиболее чувствительным методом диагностики РСД (90 % точности). Этот метод позволяет регистрировать изменения температуры тела и малый температурный градиент различных участков кожи. Если при РСД нарушается симпатическая иннервация, термограмма показывает теплые и холодные участки, обычно по областям поражения. У большинства пациентов при РСД отмечают снижение температуры подкожных тканей, хотя у некоторых бывает и увеличение температуры. Другие авторы говорят о неспецифичности результатов термографии. Сосудистые поражения, не относящиеся к аномалии симпатической системы, также дают регионарную "холодность". Кроме того, гиперфункция симпатической системы не является предпосылкой для постановки диагноза РСД, и у больных может быть нормальный или субнормальный уровень симпатической активности.

15. Обнаруживаются ли при синовиальной биопсии типичные признаки РСД?

РСД — это артритическая проблема. Пораженный сустав кажется более болезненным, чем окружающие его ткани. Как было установлено, синовия при этом аномальна. К признакам РСД относят: отек синовиальной ткани, пролиферацию и беспорядочное расположение синовиальных выстилающих сустав клеток, пролиферацию капилляров, фиброз глубоких синовиальных слоев и, редко, инфильтрацию клетками хронического воспаления (главным образом лимфоцитами).

16. Какова патофизиология РСД? *Спорный вопрос.*

За прошедшие годы по-разному объясняли причины специфических признаков РСД (например аллодинию, двустороннее поражение). Симпатически обусловленную боль объясняли повреждением центрального и периферического отделов симпатической нервной системы. Однако нет ни одной общепринятой теории для описания РСД. В результате объединения различных гипотез складывается следующая картина.

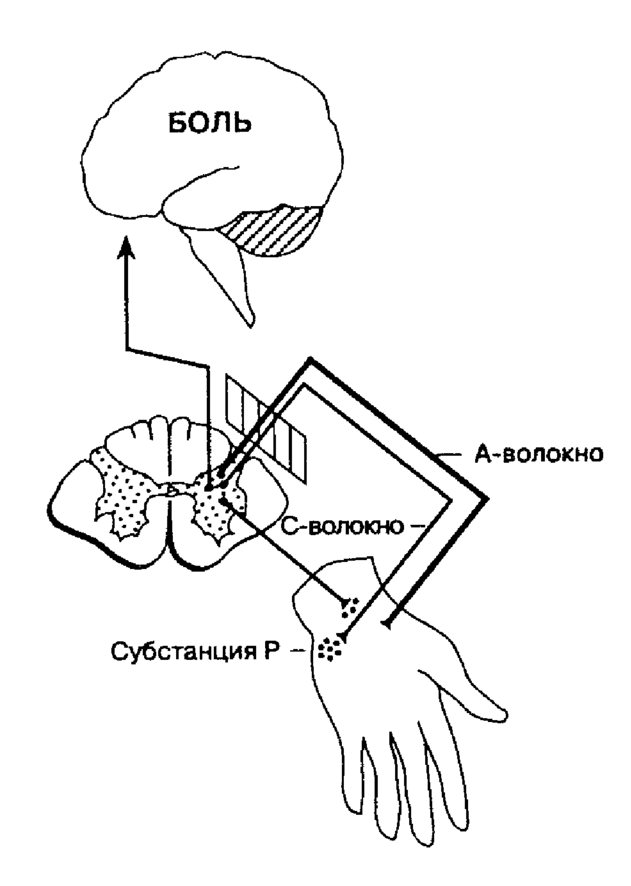
Афферентные нервы состоят из А-волокон (α, β, δ) и С-волокон (полимодальные ноцицепторы). А-волокна главным образом участвуют в проведении неболевой чувствительности (за исключением А-δ-волокон). С-волокна передают болевую импульсацию. А-волокна миелинизированы, и сигнал, текущий по ним, движется значительно быстрее, чем по немиелинизированным болевым волокнам.

Уолл и Мельцах (Wall, Melzach) предложили теорию **контрольных ворот**, согласно которой клетки заднего рога спинного мозга могут модулировать перенос сенсорной информации. Импульсы, прошедшие через эти "ворота", определяют величину возбуждения "системы действия", или спинальных вставочных нейронов. В определенных слоях (3 и 4) заднего рога содержатся различные типы волокон, которые проводят болевые и неболевые стимулы к головному мозгу в зависимости от информации, поступающей из периферической и центральной нервной системы. Считается, что стимулированные А-волокна тормозят прохождение информации по

18 Зак. 3514

С-типу полигональных ноцицепторов, до тех пор пока величина разрядов С-волокон не превысит порога проведения. После этого болевая информация пройдет через "ворота" дальше. Данная система функционирует таким образом, что обычное касание не воспринимается как болевой раздражитель. Под действием стимулов полигональные ноцицепторы выделяются нейропептид (субстанция Р) вокруг рецептора в том месте, где началась болевая стимуляция. Субстанция Р является противовоспалительным фактором и вызывает высвобождение гистамина, миграцию нейтрофилов, вазодилатацию и повышение проницаемости капилляров, выделение брадикинина, который, в свою очередь, стимулирует выработку простагландинов. Таким образом, стимуляция болевых волокон вызывает воспалительную реакцию.

Повреждение афферентных нервов может иметь два исхода. Миелинизированные А-волокна не будут передавать информацию в задний рог спинного мозга, не выполняя функцию тормозящего нейрона. Немиелинизированные С-волокна ведут себя противоположным образом. Они спонтанно разряжаются импульсами, становясь чувствительными к определенным химическим веществам, таким как норадреналин симпатических волокон. Болевой стимул проводится в задний рог. Затем по проводящим путям болевые стимулы проводятся в головной мозг. Стимулируются симпатические волокна, высвобождающие химические вещества, которые, в свою очередь, возбуждают полимодальные ноцицепторы, что приводит к формированию РСД.



17. Опишите способы терапии РСД.

Стимуляция тормозных нейронов

Физиотерапия

Массаж, отвлекающие средства (горчичники)

Ультразвук

Чрескожная стимуляция нервов

Стимулятор спинного мозга

- Противовоспалительные средства
  - НПВС
  - Кеторолак при регионарной внутривенной блокаде
  - Кортикостероиды
- Симпатическая блокада
  - Лидокаин, мепивакаин, бупивакаин и др. в симпатический ганглий
  - По Биру, в/в бретилиум, гуанетидин или резерпин
  - Пероральные α- и β-адреноблокаторы
  - Празозин
  - Симпатэктомия
- Снижение концентрации субстанции Р в периферических нервах
  - Капсаицин местно
- Другие средства
  - Трициклические антидепрессанты
  - Кальцитонин
  - Фенитоин
  - Карбамазепин
  - Блокаторы кальциевых каналов
- Психологическая терапия
  - Эмоциональная поддержка
  - Оценка степени депрессии и ее лечение психотерапией и лекарственными препаратами
  - Релаксация
  - Прекращение курения и употребления алкоголя

Избранная литература

Amadio P. C., Mackinnon S. E., Merritt W. H. et al. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: Consensus report of an ad hoc committee of the American Association for Hand Surgery on the definition of reflex sympathetic dystrophy syndrome. Plast. Reconstr. Surg., 87: 371–375, 1991.

Awerbuch M. S. Thermography — Its current diagnostic status in musculoskeletal medicine. Med. J. Aust., 154: 441–444, 1991.

Demangeat J. L., Constantinesco A., Brunot B. et al. Three-phase bone scanning in reflex sympathetic dystrophy of the hand. J. Nucl. Med., 29: 26–32, 1988.

Genant H. K., Kozin F., Bekerman C. et al. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: A comprehensive analysis using fine-detail radiography, photon absorptiometry, and bone and joint scintigraphy. Radiology, 117: 21–32, 1975.

Jänig W., Stanton-Hicks M. (eds). Reflex Sympathetic Dystrophy: A Reappraisal. Seattle, IASP Press, 1996.

Kleinert H., Cole N. M., Wayne L. et al. Post-traumatic sympathetic dystrophy. Orthop. Clin. North Am., 4: 917–927, 1973.

Kozin F. Reflex sympathetic dystrophy syndrome: A review. Clin. Exp. Rheumatol., 10: 401–409, 1992.

Kozin F., Genant H. K., Bekerman C., McCarty D. J. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: II. Roentgenographic and scintigraphic evidence of bilaterality and of periarticular accentuation. Am. J. Med., 60: 332–338, 1976.

Kozin F., McCarty D. J., Sims J., Genant H. The reflex sympathetic dystrophy syndrome: 1. Clinical and histologic studies: Evidence for bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. Am. J. Med., 60: 321–331, 1976.

Kozin F., Ryan L. M., Carerra G. F. et al. The reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS): III. Scintigraphic studies, further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids, and proposed diagnostic criteria. Am. J. Med., 70: 23–30, 1981.

Pak T. J., Martin G. M., Magness J. L., Kavanaugh G. J. Reflex sympathetic dystrophy: Review of 140 cases. Minn. Med., 53: 507–512, 1970.

Richards R. L. Causalgia: A centennial review. Arch. Neurol., 16: 339–350, 1967.

Silber T. J., Majd M. Reflex sympathetic dystrophy syndrome in children and adolescents: Report of 18 cases and review of the literature. Am. J. Dis. Child., 142: 1325–1330, 1988.

Steinbrocker O. The shoulder-hand syndrome. Am. J. Med., 3: 402–107, 1947.

Subbarao J., Stillwell G. K. Reflex sympathetic dystrophy syndrome of the upper extremity: Analysis of total outcome of management of 125 cases. Arch. Phys. Med. Rehabil., 62: 549–554, 1981.

XII. Опухоли и опухолеподобные заболевания

Хотя существуют несколько хронических заболеваний,
калечащих больше, чем рак, но ни одно из них
не вызывает такой ужас.
Чарльз Мейо (1865–1939), 1926

ГЛАВА 70. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ СУСТАВОВ И СИНОВИИ

Edmund H. Hornstein, D.O.

1. Почему практикующие врачи должны знать опухоли, поражающие суставы и синовию?

Доброкачественные и злокачественные опухоли, поражающие суставные и околосуставные структуры, могут по клиническим проявлениям напоминать артрит (заболевание воспалительной природы). Знание этих состояний – решающий фактор предотвращения задержки диагностики и проведения неэффективного и/или неправильного лечения. К счастью, первичные опухоли суставов редки.

2. Молодой человек вблизи сустава пальца отмечает одиночный, безболезненный узел, который медленно увеличивается. Наличие какой опухоли можно заподозрить?

Данный случай типичен для пигментного виллонодулярного синовита (ПВНС). Это доброкачественное образование несколько чаще встречается у женщин и является второй по частоте (после ганглиона) причиной локального отека на кисти и в области лучезапястного сустава. Эти узелковые поражения могут быть связаны с сухожильным влагалищем (в этом случае они называются гигантоклеточной опухолью сухожильного влагалища) или располагаться внутри сустава. Они наиболее часто встречаются на пальцах кисти, затем в области коленного сустава, лучезапястного сустава, стопы и пальцев стопы.

3. ПВНС существует в двух формах: локальной и диффузной. Чем эти формы различаются?

При **диффузной форме** поражается вся синовия сустава или его структуры. Синовия пролиферирует в форме жестких ворсинок, как ветвь с листьями, и диффузных узелков. Они часто пигментированы – от темно-желтого до коричневого цвета. При **локальной форме** захватывается только часть синовиальной поверхности; нет пигментации; отмечается меньшая ворсинчатая пролиферация (по сравнению с диффузной). При диффузной форме поражается, как правило, только один сустав; наиболее часто – коленный. Типичные признаки – припухлость и выпот – сопровождаются умеренным дискомфортом, снижением амплитуды движений и повышением местной температуры.

4. Каковы результаты анализа синовиальной жидкости при ПВНС?

Обычно жидкость имеет выраженный **геморрагический** характер, что позволяет предположить наличие данного заболевания.

5. Опишите гистологическую картину при ПВНС.

Микроскопическая картина при ПВНС характерна. Отмечается инфильтрация лейкоцитами; клетками, богатыми липидами; клетками, содержащими гемосидерин; и многоядерными гигантскими клетками. Вопрос о природе заболевания является спорным. Анализ ДНК свидетельствует, что диффузная форма ПВНС представляет собой новообразование, а не локальное поражение.

6. Как лечить ПВНС?

Стандартным считается хирургическое лечение либо открытым методом, либо при артроскопии. Рецидивы при диффузном ПВНС возникают часто.

7. Является ли синовиальный хондроматоз (еще одно доброкачественное заболевание суставов) опухолью?

Нет. Лучше его относить к метапластическому поражению. Заболевание характеризуется появлением множественных фокусов хрящевой метаплазии внутри синовии. Эти фокусы формируют узелки, которые могут кальцифицироваться или оссифицироваться, что часто определяется как инородные тела (суставные мыши) в полости сустава.

8. Как диагностировать синовиальный хондроматоз?

Синовиальный хондроматоз почти всегда поражает только один сустав. Наиболее часто — коленный, но встречается в тазобедренном, голеностопном, локтевом и других суставах. Клинически отмечается значительное снижение объема движений в суставе с крепитацией, часто — с неожиданным заклиниванием. Не исключен выпот в полость сустава. Если хондроидные тельца кальцифицировались (см. рисунок), диагноз удается поставить по рентгенограмме. Если нет, то требуется артроскопия.



Множественные кальцифицированные хондроидные тельца при синовиальном хондроматозе коленного сустава

9. Как лечить синовиальный хондроматоз?

Лечение заключается в проведении синовэктомии. Если это заболевание не лечить, то, несмотря на его доброкачественную природу, возникает значительная локальная деструкция сустава. В редких случаях данное поражение гистологически трудно отличимо от хондросаркомы.

10. Назовите другие доброкачественные опухолеподобные заболевания суставов.

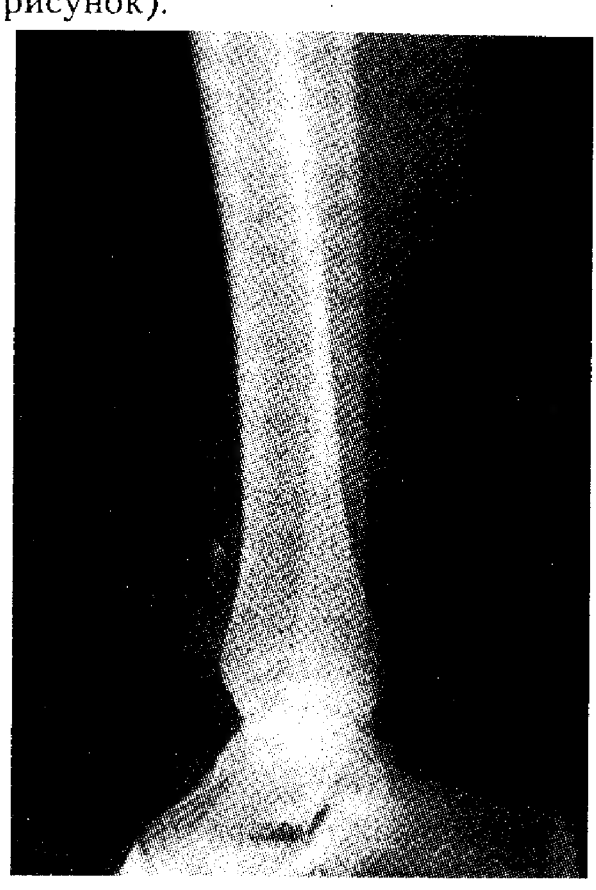
- **Липомы** могут находиться в капсуле сустава или синовии, но истинные внутрисуставные поражения редки.
- **Хондрома** — это изолированная масса доброкачественного хряща, обычно локализованная в полости коленного сустава.
- **Гемангиома** — редкое внутрисуставное заболевание, которое чаще встречается у детей и молодых людей. Как правило, процесс локализован в коленном суставе. Отмечаются рецидивы гемангиом. Диагноз ставится по результатам компьютерной томографии, магнито-резонансной томографии или артрографии.
- **Остеоид-остеома** при внутрисуставной локализации имеет "неклассическое" течение с ночными болями, которые купируются НПВС. Инволюция опухоли происходит спонтанно в течение 5–10 лет.

11. Какая первичная злокачественная опухоль чаще всего поражает суставы?

Синовиальная саркома, которая составляет 10 % от числа всех мягкотканных сарком. Она характеризуется выраженным злокачественным течением и нередко поражает нижние конечности у молодых людей. Обычно опухоль возникает из периартикулярных тканей коленного сустава, хотя может образоваться и в полости сустава.

12. Как синовиальная саркома проявляется клинически?

Типичен медленный рост образования поблизости от сустава с минимальной симптоматикой и почти без жалоб пациента. Боли отмечаются в 50 % случаев. Кальцификация мягких тканей на обзорной рентгенографии отмечается в 30 % случаев и является ключевым признаком для диагностики (см. рисунок).



Синовиальная саркома в области голеностопного сустава. Обратите внимание на крапчатую кальцификацию

13. Какие клетки являются источником синовиальной саркомы?

Гистология данной опухоли может быть **двуфазна**, при этом эпителиальные клетки объединены в кластеры, трубочки и ацинусы, распределены в строме из веретенообразных клеток. Если гистология **монофазна**, эпителиальные или веретенообразные клетки доминируют. Хотя опухоль и называется синовиальной саркомой, ультраструктурные и иммунохимические исследования говорят об эпителиальном происхождении опухоли.

14. Как лечить синовиальную саркому? Каков прогноз?

Лечение агрессивное и включает радикальное хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию. Прогноз в значительной степени зависит от размера опухоли и времени ее диагностики. Причиной смерти при прогрессировании болезни являются распространенные метастазы в легкие. Кроме того, опухоль наиболее часто метастазирует в регионарные лимфатические узлы, кости, кожу и головной мозг.

5-летняя выживаемость при синовиальной саркоме

Все опухоли	40 %
Опухоль < 5 см	86 %
Опухоль > 10 см	22 %

15. Светлоклеточная саркома — редкая, весьма злокачественная опухоль сухожилий, связок и фасциальных апоневрозов, обычно проявляющаяся в форме медленно растущего образования на стопе. Какова ее связь со злокачественными образованиями, которые часто рассматривают как рак кожи?

Существуют убедительные доказательства того, что светлоклеточная саркома — разновидность **злокачественной меланомы**. Сказанное подтверждается методами иммунохимической окраски S-100 и HMB-45, которые специфичны для меланомы, наличием меланина при специальном окрашивании и характерных премеланосом, выявляемых с помощью электронной микроскопии. Прогноз при данном заболевании неблагоприятный.

16. Какую первичную злокачественную опухоль сустава трудно дифференцировать от доброкачественной хрящевой метаплазии и синовиального хондроматоза?

Синовиальную хондросаркому — очень редкую, но весьма злокачественную опухоль, которая может возникать при малигнизации синовиального хондроматоза. Гистологически ее трудно отличить от доброкачественной "родственницы". О диагнозе саркомы свидетельствует отсутствие дифференцированного кластерного роста, наличие некрозов и веретенообразные клетки на периферии опухоли.

17. При каких злокачественных опухолях суставы поражаются вторично?

Метастатическая карцинома
Лимфома/миелома
Лейкемическая инфильтрация
Распространение прилегающих сарком кости

18. Назовите "классические" клинические признаки метастазирования карциномы в сустав.

- Наиболее частая этиология — это "запущенный" рак легких и молочной железы.
- Поражение одного сустава, наиболее часто — коленного.

- Выпот, как правило, имеет геморрагический характер.
- При цитологии синовиальной жидкости злокачественные клетки выявляются в 50 % случаев.

Избранная литература

Abraham J. H., Canoso J. J. Tumors of soft tissue and bone. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 193–198, 1993.

Bertoni F., Unni K. K., Beabout J. W., Sim F. H. Chondrosarcomas of the synovium. Cancer, 67: 155–162, 1991.

Brodsky J. T., Burt M. E., Hajdu S. I., et al. Tendosynovial sarcoma: Clinicopathologic features, treatment and prognosis. Cancer, 70: 484–489, 1992.

Burssens A., Dequeker J. Tumors of bone. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Slide Atlas of Rheumatology. St. Louis, Mosby, 1994: sect 7, unit 3, 43.1–43.14.

Caldwell D. S. Musculoskeletal syndromes associated with malignancy. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1552–1563.

Caldwell D. S., McCallum R. M. Rheumatologic manifestations of cancer. Med. Clin. North Am., 70: 385–417, 1986.

Docken W. P. Pigmented villonodular synovitis: A review with illustrative case reports. Semin. Arthritis Rheum., 9: 1–22, 1979.

Fam A. G. Neoplasms of the joints. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 238–241.

Gebhart M. C., Ready J. E., Mankin H. J. Tumors about the knee in children. Clin. Orthopaed., 255: 86–110, 1990.

Nashitz J. E., Rosner I., Rozenbaum M., et al. Cancer associated rheumatic disorders: Clues to occult neoplasia. Semin. Arthritis Rheum., 24: 231–241, 1995.

Paley D., Jackson R. W. Synovial haemangioma of the knee joint: Diagnosis by arthroscopy. Arthroscopy, 2: 174–177, 1986.

Ushijima M., Hashimoto H., Tsuneyoshi M., Enjoji M. Giant cell tumor of the tendon sheath (nodular tenosynovitis): A study of 207 cases to compare the large joint group with the common digit group. Cancer, 57: 875–884, 1986.

Young L., Bartell T., Logan S. E. Ganglions of the hand and wrist. South. Med. J., 81: 751–760, 1988.

ГЛАВА 71. ЧАСТЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ КОСТЕЙ. РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

Luis Gonsales, M.D.

1. Каковы рентгенологические признаки неагрессивной (медленно растущей), гистологически доброкачественной опухоли кости?

1. **Округлый вид деструкции кости.** Хорошо различимые края, отделенные от нормальной окружающей кости — признак медленно растущей опухоли.

2. **Интактный кортикальный слой кости.** Кортикальный слой обычно формирует эффективный барьер для роста, предупреждая пенетрацию неагрессивных, медленно растущих опухолей. Несмотря на истончение или расширение кортикального слоя, он остается интактным, и экспансия опухоли в окружающие мягкие ткани не происходит.

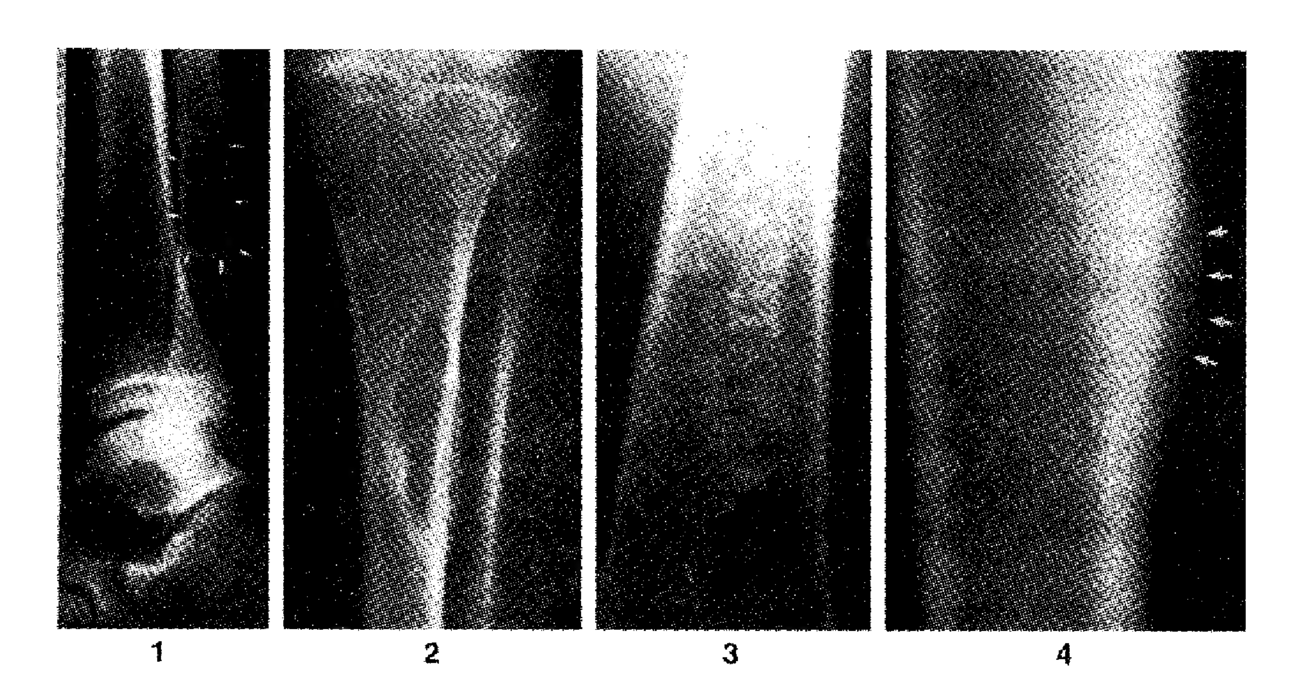
3. **Отсутствие периостальной реакции.** Обычно она выглядит, как одиночное гомогенное расширение контура. Отсутствуют агрессивные периостальные изменения, такие как "узор луковой шелухи" или "лучи восходящего солнца" саркомы Юинга и остеосаркомы.

4. **Медленный рост.** Неагрессивные опухоли обычно меньше 6 см, а многие — менее 3 см, и их размер мало изменяется при 6-месячном наблюдении.

2. Какие существуют типы опухолевого матрикса?

1. Светлые или кистозные (рис. 1).
2. Фиброзные (рис. 2).
3. Хондроидные (рис. 3).
4. Остеоидные (рис. 4).

Костный матрикс определяет внутреннюю архитектуру поражения. Опухоли могут быть **светлыми** или **кистозными**, или они продуцируют матрикс, который затем кальцифицируется или оссифицируется. Определение типа матрикса очень важно для дифференциации опухоли. **Фиброзные** опухоли дают одинаковое гомогенное усиление рентгеновской плотности, известное как "матовое стекло". **Хондроидные** опухоли часто имеют центрально расположенный очаг кальцификации, описывае-



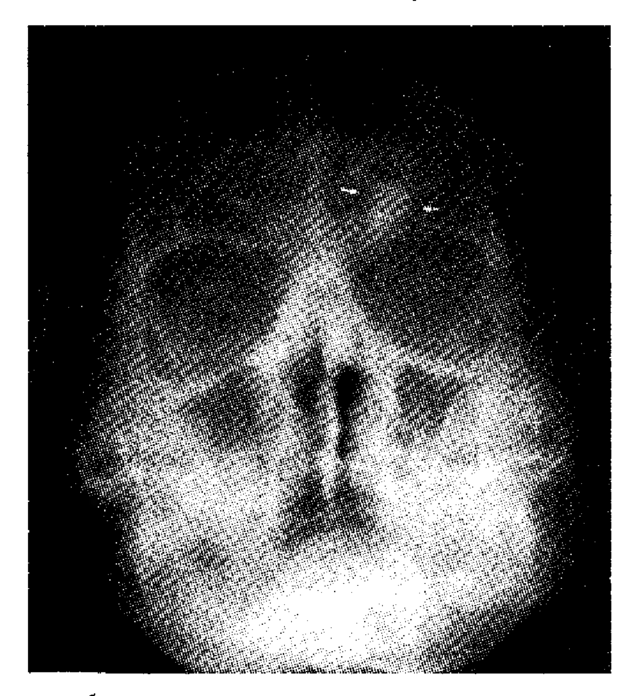
1 2 3 4

мый как кольцеобразный, хлопьевидный, крапчатый. **Остеоидные** опухоли имеют рентгеноконтрастное содержимое различного размера, гомо- или гетерогенного вида.

Типы первичных опухолей костей в зависимости от вида матрикса

СВЕТЛЫЕ	ФИБРОЗНЫЕ	ХОНДРОИДНЫЕ	ОСТЕОИДНЫЕ
Однокамерная костная киста Аневризматическая костная киста Гигантоклеточная опухоль Эозинофильная гранулема	Фиброксантома Фиброзная дисплазия	Энхондрома Остеохондрома Хондробластома Хондромиксоидная фиброма	Остеома Остеоид-остеома Остеобластома

3. У 30-летнего мужчины с ректальным кровотечением выявлено на рентгенограмме черепа в левом фронтальном синусе хорошо очерченное округлое образование повышенной костной плотности. Определите заболевание.

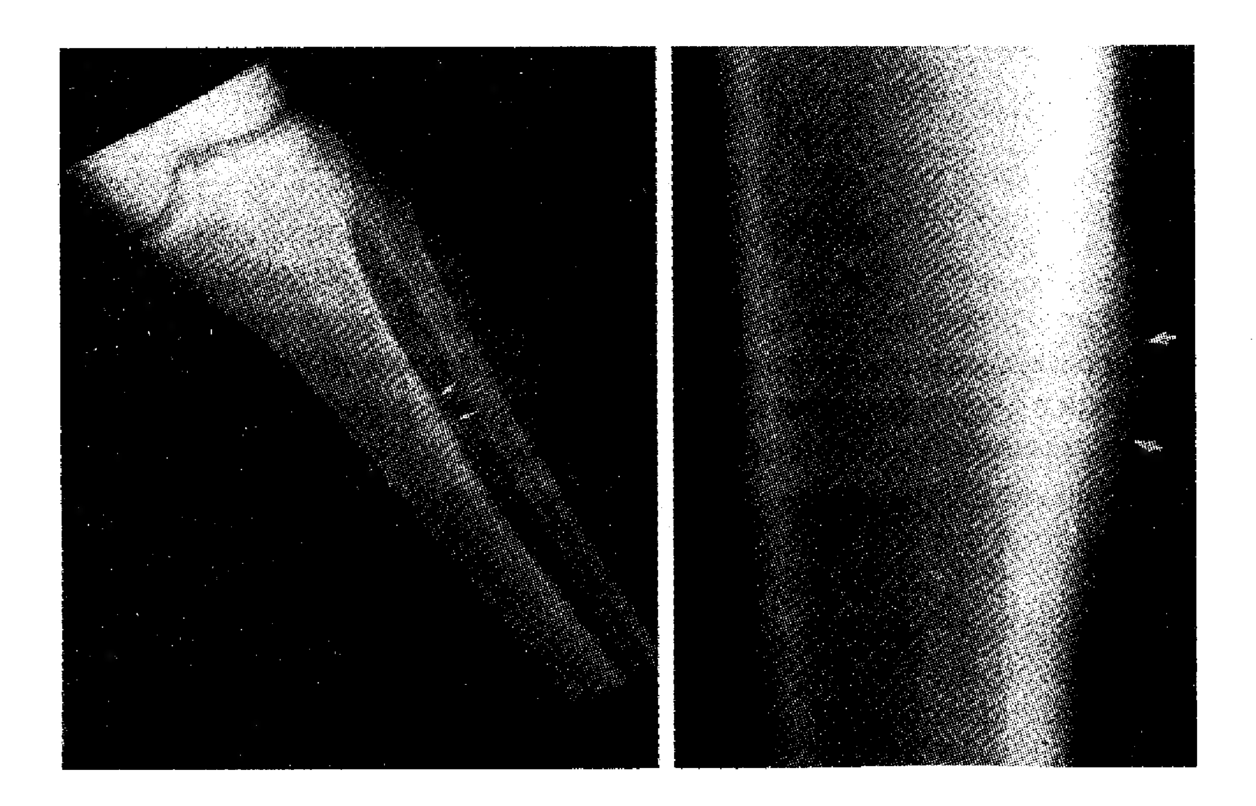


Остеома. Подобные опухоли обычно развиваются из области формирования мембранозной кости параназальных синусов, кости черепа и нижней челюсти. Новообразования гладкие, округлой формы и менее 1 см в диаметре. Хотя они не злокачественные, но могут сопровождаться симптоматикой, зависящей от места возникновения. Синдром Гарднера — это наследственное заболевание, характеризующееся следующей триадой: множественные остеомы, опухоли мягких тканей и полипы толстой кишки.

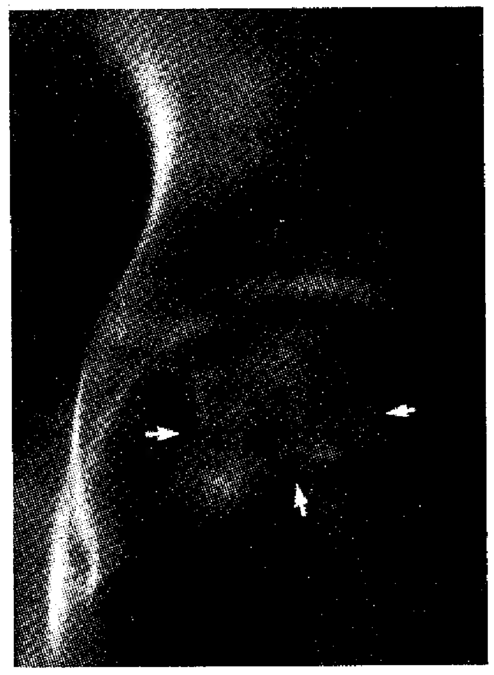
4. У 20-летнего молодого человека с жалобами на боли в ноге по ночам обнаружена в верхней части большеберцовой кости четко очерченная рентгеноконтрастная опухоль с широкой зоной однородного реактивного склероза. Что это такое?

Остеоид-остеома. Округлый, четко очерченный рентгеноконтрастный очаг менее 1 см в диаметре с широкой зоной однородного реактивного склероза является характерным признаком этой опухоли. Более 90 % больных жалуются на ночные боли, которые проходят после приема аспирина. Область над опухолью часто болезненна при пальпации. Томография и компьютерная томография помогают выявить очаг, когда он скрыт окружающей его зоной реактивных изменений. При неполном хирургическом удалении очага отмечается рецидивирование болей. Во время операции проводят контрастирование очага радионуклидами, и потом радиометрически удается точно определить локализацию опухоли, так как радионуклиды связываются с ней. Это по-

зволяет удалить новообразование полностью. Остеоид-остеома чаще всего отмечается на бедренной кости и изредка — на задних отростках позвонков.



5. Опишите характерные черты хондробластомы.



Хондробластома — это эксцентричная, разделенная на дольки опухоль с тонко очерченным контуром, идентифицируемая по наличию тонкого дискретного краевого склероза. Внутренний матрикс выглядит как крапинки, пунктиры кальцификации, свидетельствующие о хондроидном типе данной опухоли. Хондробластома — неагрессивная хондроидная опухоль, которая возникает из эпифиза кости. Другими неагрессивными опухолями аналогичного происхождения или пересекающими физис и поражающими эпифиз являются аневризматическая костная киста и гигантоклеточная опухоль.

6. У мужчины в возрасте 31 год с болями в ноге имеется костная опухоль, представленная на рентгенограмме. Какая это опухоль?



Остеохондрома. Этот костный нарост обычно возникает из метафизарной области длинных трубчатых костей, таких как бедро или большеберцовая кость. Данная опухоль имеет ножку, которая направлена от прилежащего сустава вдоль по ходу связок или сухожилий. Остеохондрома является продолжением родительской кости и содержит и кортикальные, и медуллярные элементы.

Неравномерная кальцификация связана с хрящевой крышечкой опухоли. Диаметр крышечки обычно менее 1 см. Если она увеличивается, плохо различима или отмечается неодинаковая кальцификация, то следует предположить малигнизацию опухоли. Трансформацию следует также подозревать в случае появления необъяснимых болей (например таких, как при повреждении кости, но без патологических переломов или сдавления нервов и сосудов), наличия мягкотканных образований или продолжения роста опухоли за пределы физиса в пубертатном возрасте. Частота злокачественной трансформации опухоли в хондросаркому варьирует от 1 до 25 % в зависимости от того, множественная это опухоль или солитарная. Множественный остеохондроматоз, или диафизарная аклазия, является аутосомно-доминантным заболеванием.

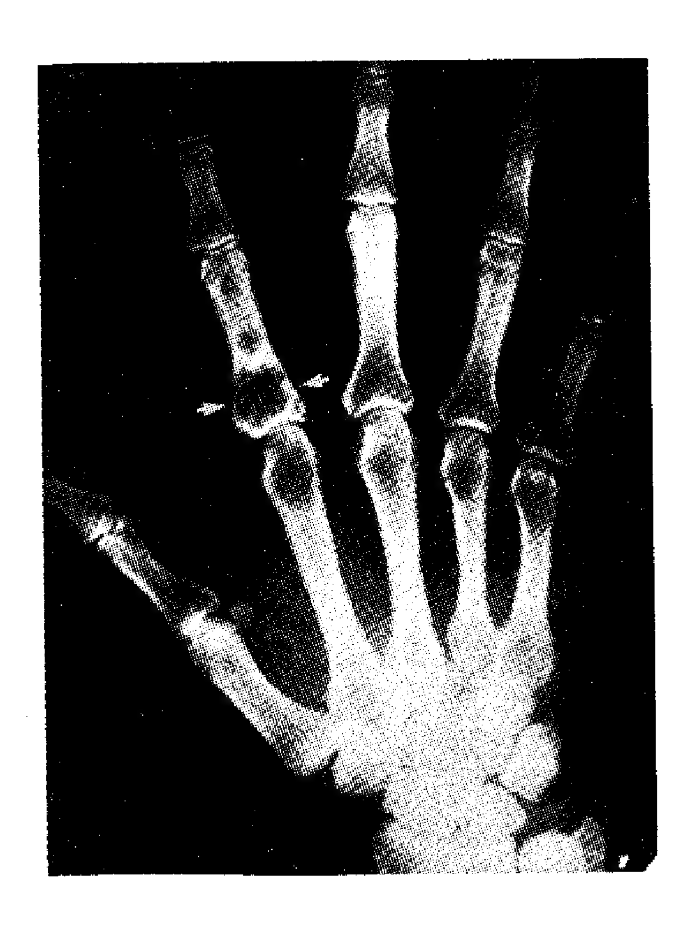
7. У 20-летней женщины отмечается безболезненный отек пальца (виден на рентгенограмме). Что это за поражение кости?

Энхондрома. Это хорошо очерченное, с географическими контурами просветление располагается эксцентрично внутри диафиза проксимальной фаланги. Дольчатый контур является типичным для хрящевых опухолей, так же как и точечная, тонко очерченная кальцификация. Часто встречаются эрозии эндооста и выпячивания кортекса кости.

Энхондрома — наиболее распространенная неагрессивная опухоль кисти. Более чем 50 % энхондром локализованы в диафизах коротких трубчатых костей, трубча-

тых костей кистей и стоп. При опухолевом процессе в длинных трубчатых костях метафиз является местом возникновения данной опухоли. Злокачественная трансформация наблюдается в 1 % солитарных энхондром, обычно при поражении длинных трубчатых или плоских костей.

Энхондроматоз (болезнь Оллиера [Ollier]) — редкое ненаследственное заболевание, характеризующееся распространенным поражением преимущественно одной половины тела множественными, асимметрично расположенными энхондромами. Часто отмечаются связанные с заболеванием укорочение и деформация пораженных длинных костей. Злокачественная трансформация одной из опухолей при синдроме Оллиера — не редкость, она отмечается у 30–50 % пациентов. Синдром Маффуцци [Maffucci] — это редкое врожденное заболевание, обусловленное мезодермальной дисплазией и характеризующееся энхондроматозом и гемангиомами мягких тканей.

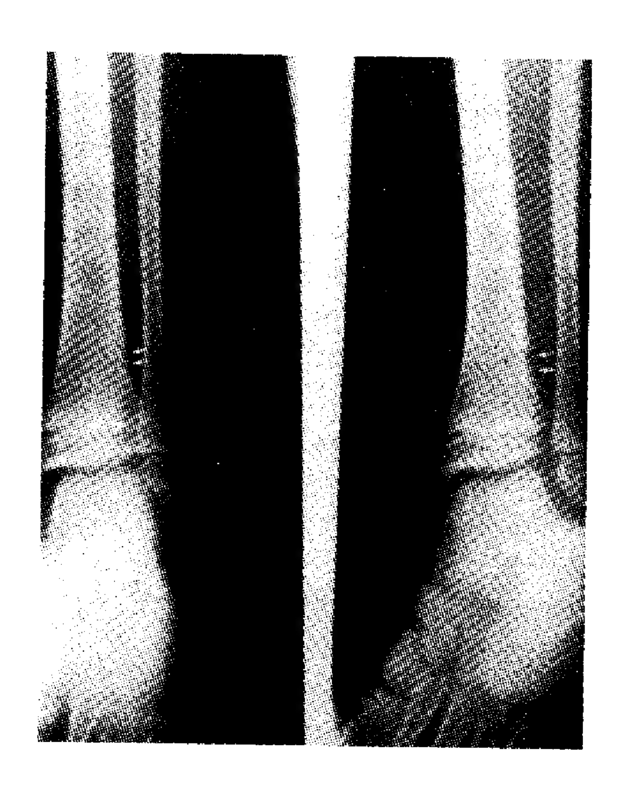


8. У 6-летнего ребенка с травмой ноги в анамнезе выявлено в нижней части большеберцовой кости овальное, четко очерченное поражение размером 2 см с эрозией кортикальной поверхности и склеротическим ободком. Что это такое?

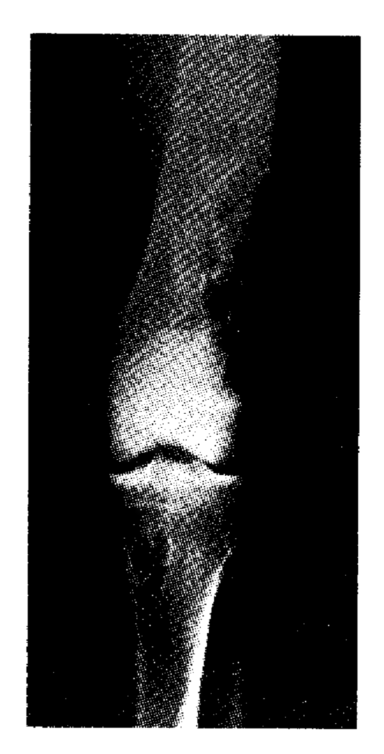
Фиброзный дефект кортикального слоя кости, или фиброксантома,— частая (30–40 %) находка у детей в возрасте 2–8 лет. Данное поражение обнаруживают преимущественно на нижней конечности, особенно в метафизарной части коленного сустава. Внутреннее строение, матрикс, напоминает матовое стекло. Образование некальцифицировано и является типичной фиброзной опухолью. Это заболевание не вызывает жалоб, длится до 2 лет и спонтанно проходит.

Неоссифицирующаяся фиброма — гистологически сходное неагрессивное заболевание. Она чаще локализуется около коленного сустава, произрастает из мозговой полости кости в отличие от фиброзного кортикального дефекта, который происходит из кортикального слоя кости. Неоссифицирующаяся фиброма — более редкое забо-

левание. Встречается у детей более старшей возрастной группы (6–10 лет) и может достигать больших размеров (≥ 4 см). Некоторые рентгенологи объединяют данные поражения, говоря о них как о фиброксантомах.



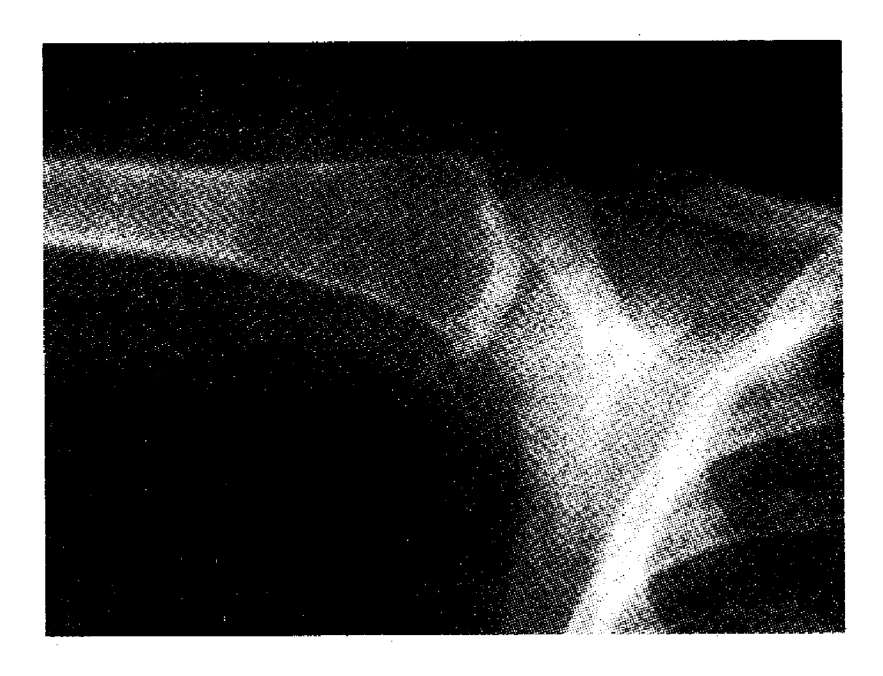
9. У 27-летней женщины с преждевременным половым созреванием в анамнезе отмечено поражение, представленное на рентгенограмме. Что это такое?



Фиброзная дисплазия (ФД). Обширные образования с географическими контурами и гомогенным матриксом типа "матового стекла" и толстой корочкой реактивной костной ткани — типичные проявления этого заболевания. Как и в данном случае, обычно обнаруживают расширение кортикальной части кости и ее деформации, изгибы или варусное искривление (деформация типа "пастушьего посо-

ха"). Гистологически фиброзная дисплазия представляет собой фиброзно-костное образование. Нормальная кость замещается патологической фиброзной тканью внутри аномально расположенных трабекул. Такая картина дала основание считать, что фиброзная дисплазия в большей степени является нарушением роста и развития кости, чем истинной опухолью. Примерно у 20–25 % пациентов с ФД отмечаются множественные очаги поражения, локализованные, как правило, в бедренной и большеберцовой костях черепа, нижней челюсти и ребрах. Синдром МакКуна–Олбрайта (MacCune–Albright) диагностируется по наличию триады признаков: множественное поражение костей (преимущественно односторонняя фиброзная дисплазия), пятна цвета "кофе с молоком" с неровными краями ("берег Майна") и дисфункция эндокринной системы, особенно преждевременное половое созревание.

10. Мальчик в возрасте 9 лет получил травму во время игры в футбол. На рентгенограмме отмечается рентгенологическое просветление с умеренным истончением кортикального слоя кости, распространяющееся в сторону плеча. Что это за образование?



Однокамерная (простая) костная киста. Можно отметить узкую зону перехода патологического образования в нормальную кость по четко различимому тонкому склеротическому краю. Внутренний матрикс представляет собой полость или кисту. По вертикали плотность костной ткани патологического образования ниже, что может быть местом будущего патологического перелома. Однокамерная костная киста, как правило, обнаруживается в длинных трубчатых костях, особенно в проксимальных концах плечевой и бедренной кости (более 90 %), и в большей степени является нарушением роста пластинки физиса, нежели истинным новообразованием. Раннее лечение, включающее хирургическое удаление (выскабливание) кисты и замещение полости нормальной костью либо инъекции стероидов, помогает предотвратить возникновение множественных патологических переломов и последующее укорочение и деформацию конечности. На рентгенограмме положительный эффект лечения проявляется уменьшением размеров образования, повышением его рентгенологической плотности и утолщением прилежащего кортикального слоя кости.

11. Мужчина в возрасте 32 лет жалуется на боли в области лучезапястного сустава. На рентгенограмме отмечается значительное лизирующее образование, которое распространяется к суставной поверхности и захватывает эпифиз и метафиз дистального конца лучевой кости. Кортикальная часть кости истончена. Внутренний матрикс полый, с очень тонким трабекулярным узором. Какой диагноз можно поставить?

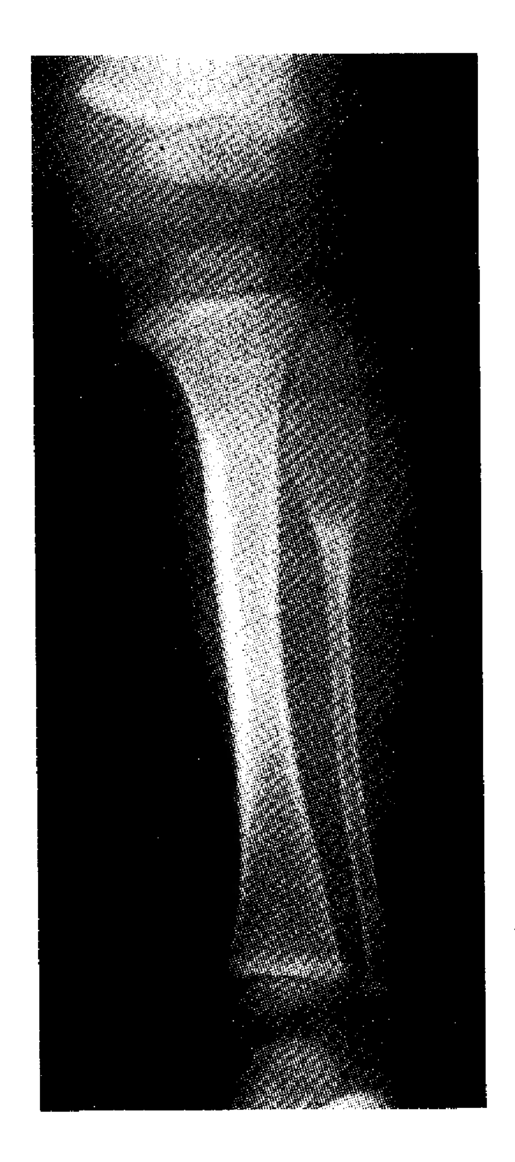
Гигантоклеточная опухоль. Эти опухоли дифференцируют от аневризматической костной кисты по наличию тенденции возникновения у лиц с завершенным развитием скелета (закрытие ростковых зон) и по значительному поражению эпифизов. Обычная рентгенограмма позволяет предполагать поражение мягких тканей, но только компьютерная томография и магнитно-резонансное исследование обеспечивают точное картирование места и определение степени распространения опухоли по кости и растяжения над ней мягких тканей до проведения резекции. Прогноз при наличии гигантоклеточной опухоли непредсказуем: в 50–60 % случаев опухоль рецидивирует, в 10–15 % трансформируется в злокачественную. Отмечено метастазирование в отдаленные от первичной опухоли места, например легкие.



12. Мальчик в возрасте 6 лет жалуется на боли в ноге. На рентгенограмме омечается "вздутие" кортикального слоя метафиза малоберцовой кости. Что это за опухоль?

Аневризматическая костная киста. Эта остеолитическая опухоль с редкими трабекулами происходит из метафиза малоберцовой кости. Кортикальный слой кости значительно расширен, или "вздут". Если кортикальный слой плохо различается и имеется подозрение на экспансию опухоли в мягкие ткани, то появляются грозные признаки быстро распространяющейся опухоли. Хотя аневризматическая костная киста доброкачественна, она часто имитирует злокачественную опухоль. Она может возникать после травмы или как реакция на предсуществующее поражение кости, возможно вследствие местного нарушения гемодинамики (например, венозной обструкции

и артериальных фистул). Заполненные кровью полости аневризматической костной кисты обнаруживают только с помощью магнитно-резонансного исследования, которое позволяет контрастировать границу жидкость–жидкость. Граница образуется при осаждении эритроцитов в жидкой части крови. Около 60–70 % аневризматических костных кист определяются в длинных трубчатых костях, возникая из метафиза. Эти кисты нередко формируются в задней части тел позвонков, где их сложно отличить от других неагрессивных образований (например, от остеобластом и гигантоклеточных опухолей).

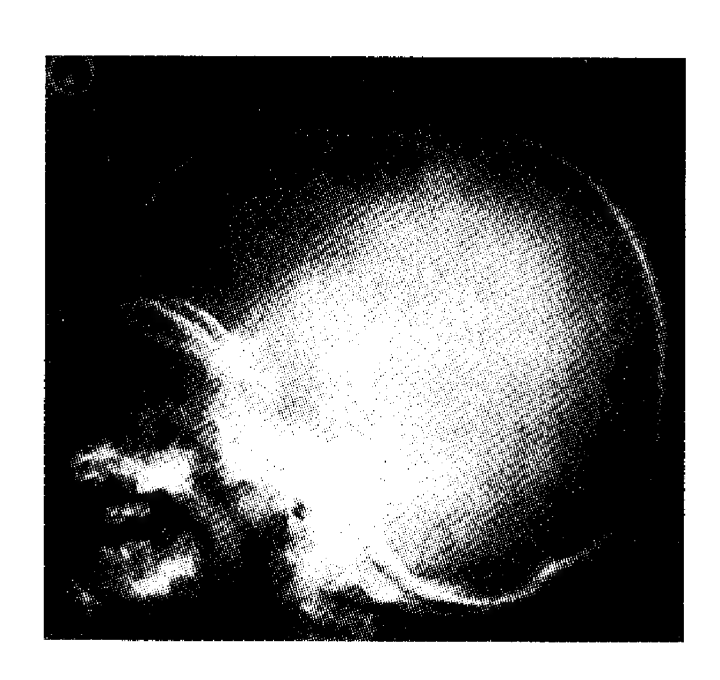


13. У 20-летнего мужчины, жалующегося на головную боль, на снимке черепа обнаружено одиночное литическое, как бы штампованное, образование. Что это такое?

Эозинофильная гранулема (ЭГ). Характерными ее чертами является хорошо очерченное, "штампованное", со светлым матриксом образование на своде черепа. Часто края выглядят скошенными вторично из-за вовлечения в процесс и наружной и внутренней пластинок плоской кости. При поражении нижней челюсти нарушение поддерживающей функции кости приводит к явлению "флотирующих зубов". Когда в процесс вовлекаются метафиз или диафиз длинных трубчатых костей, образуются зубцы в эндоосте и обширный утолщенный пластинчатый периост (реактивная реакция). Кроме того ЭГ — одна из причин возникновения полного коллапса тела позвонка при патологическом состоянии, известном как плоский позвонок.

Плоскостная рентгенограмма остается методом выбора при диагностике, так как 30–35 % ЭГ не захватывает радионуклиды и более 10 % выглядят как "холодные" области патологически сниженного захвата.

Болезни Леттерера–Сиви (Letterer–Siwe) и Хэнда–Кристиана–Шуллера (Hand–Christian–Schüller) являются синдромами ЭГ и различаются спектром поражения костей и внутренних органов. Болезнь Леттерера–Сиви — это острая форма ЭГ, проявляющаяся в быстрой диссеминации и плохом прогнозе. Обычно она обнаруживается в 3-летнем возрасте и даже раньше, вызывая поражение костей, гепатоспленомегалию и, изредка, интерстициальное поражение — "сотовое легкое". Больные погибают в течение 1–2 лет из-за кровотечения или сепсиса. Болезнь Хэнда–Кристиана–Шуллера (чрезвычайно изменчивая форма ЭГ) связана с хронической диссеминацией костных образований. При развитии ее у ребенка в возрасте 5–10 лет поражение внутренних органов проявляется сахарным диабетом и экзофтальмией. От 10 до 30 % случаев заканчиваются летально.



Избранная литература

Hudson T. M. Radiologic-Pathologic Correlation of Musculoskeletal Lesions. Baltimore, Williams & Wilkins, 1987.

Resnick D. Bone and Joint Imaging. Philadelphia, W. B. Saunders, 1989.

Resnick D., Niwayama G. Diagnosis of Bone and Joint Disorders. Philadelphia, W. B. Saunders, 1988.

Wilner D. Radiology of Bone Tumors and Allied Disorders. Philadelphia, W. B. Saunders, 1982.

XIII. Ревматические заболевания у детей

Тому, как бороться за жизнь, родители учатся
во многом у своих детей.
Мюриэл Спарк (род. 1918),
"Утешитель"

ГЛАВА 72. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РЕБЕНКУ С ЖАЛОБАМИ НА БОЛЬ В СУСТАВАХ

Terri H. Finkel, M.D., Ph.D.

1. Как строится дифференциальная диагностика при артралгиях у ребенка?
Ревматические заболевания в детском возрасте не редки и включают около 110 болезней, сопровождающихся артритами или другими поражениями костно-мышечной системы.

Дифференциальный диагноз легко проводить, следуя хорошо известной мнемонической фразе "De patient is DE VICTIM." (Больной – ЖЕРТВА). Чтобы охватить все заболевания целиком, используется сочетание **DE VICTIMNS**.

D – **D**rug (Лекарственные препараты):
- сывороточная болезнь.

E – **E**ndocrine (Эндокринная патология):
- гиперкортицизм;
- гипотиреоидизм.

V – **V**ascular/hematologic (Болезни сосудов/крови):
- васкулиты;
- серповидно-клеточная анемия;
- гемофилия.

I – **I**nfectious/postinfectious (Инфекционные болезни/осложнения):
- бактериальные:
  - остеомиелит;
  - дисцит (воспаление межпозвоночных дисков);
  - септический артрит;
- вирусные:
  - "токсический" синовит;
  - "транзиторный" синовит;
  - осложнение вакцинации против краснухи;
  - инфицирование ВИЧ.

C – **C**ollagen vascular (Коллагенозы/васкулиты):
- ювенильный ревматоидный артрит;
- ювенильный псориатический артрит;
- реактивный артрит;
- воспалительные заболевания кишечника;

ревматическая лихорадка (ревматизм);
системная красная волчанка;
дерматомиозит;
смешанное заболевание соединительной ткани;
васкулиты;
склеродермия;
семейная средиземноморская лихорадка;
саркоидоз.

T — **T**rauma/orthopedic/mechanical problems (Травматические/ортопедические/двигательные расстройства):
хондромаляция надколенника;
расслаивающий остеохондрит;
остеоидная остеома;
болезнь Осгуда–Шлаттера (остеохондропатия бугристости большеберцовой кости);
смещение эпифиза головки большеберцовой кости;
болезнь Легга–Кальве–Пертеса (остеохондропатия головки бедра);
синдром гипермобильности суставов.

I — **I**diopathic (Идиопатические):
рефлекторная симпатическая дистрофия;
фибромиалгия;
синдром нарастающих болей.

M — **M**etabolic (Метаболические расстройства):
мукополисахаридозы;
муколипидозы;
рахит (недостаток витамина D).

N — **N**eoplastic (Опухолевые процессы):
лейкозы;
нейробластома;
опухоли костей;
опухоли синовиальной мембраны;
метастатические опухоли.

S — P**S**ycho**S**omatic (Психосоматические расстройства):
истерические/конверсионные припадки;
боязнь школы.

2. Каковы особенности артралгий органической и неорганической этиологии?

Органические причины	**Функциональные расстройства**
Боль возникает и днем, и ночью	Боль возникает только ночью
Боль возникает в выходные и во время школьных каникул	Боль возникает преимущественно в дни занятий в школе
Боль настолько сильна, что ребенок вынужден прервать игру или другое увлекательное занятие	Ребенок продолжает вести нормальный образ жизни
Боль локализована в суставе	Боль локализована между суставами
Односторонняя	Двусторонняя
Ребенок хромает или отказывается ходить	Походка ребенка не меняется

Описание болей поддается логическим объяснениям с точки зрения анатомии	Описание болей нелогично, часто с эффектом театральности и не совпадает с известными анатомическими или физиологическими процессами

3. Каковы анамнестические признаки артралгий органической и неорганической этиологии?

Органические. Признаки системного заболевания включающие потерю массы тела, лихорадку, ночные поты, высыпания на коже, диарею.

Неорганические. Во всех отношениях здоровый ребенок, в анамнезе могут быть минимальные невротические расстройства.

4. Перечислите данные объективного обследования, подтверждающие органическую или неорганическую этиологию артралгий.

Органические причины	Функциональные расстройства
Локальная болезненность Краснота Припухлость Ограничение движения пораженной конечности вследствие боли или контрактур Объективно выявляемая мышечная слабость или атрофия мышц Признаки системного заболевания: лихорадка, высыпания, бледность, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	Объективных признаков заболевания нет или же выявляются минимальные нейрососудистые нарушения, такие как похолодание или мраморность кожи пораженной конечности

5. Какие лабораторные исследования полезны в дифференциальной диагностике артралгий?

ИССЛЕДОВАНИЕ	ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Клинический анализ крови, включая подсчет тромбоцитов	Лейкозы Инфекционные заболевания костей, суставов, мышц Системные заболевания соединительной ткани
Скорость оседания эритроцитов	Инфекции Воспаление желчного пузыря Системные заболевания соединительной ткани Опухоли
Рентгенография	Различные доброкачественные и злокачественные опухоли костей Остеомиелит (хронический) Дисцит (поздние стадии) Переломы Сколиоз Рахит Смещение эпифиза головки большеберцовой кости Болезнь Легга–Кальве–Пертеса Лейкозы
Радиоизотопное сканирование кости	Остеомиелит (острый и хронический) Дисцит Остеоидная остеома Злокачественные опухоли костей и метастазы Некроз кости вследствие недостаточного кровоснабжения Рефлекторная симпатическая дистрофия

ИССЛЕДОВАНИЕ	ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
Активность мышечных ферментов в сыворотке крови	Воспалительные заболевания мышц (идиопатические или вирусные) Мышечные дистрофии Рабдомиолиз

6. Как учитывается количество пораженных суставов при дифференциальной диагностике артритов?

Данные, помогающие уточнить этиологию артрита, следующие: продолжительность заболевания к моменту обращения к врачу, пол и возраст ребенка, характер начала болезни, степень вовлечения сустава в патологический процесс. Дифференциальный диагноз полиартрита существенно отличается от такового при моноартрите или олигоартрите. К примеру, ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) — самая частая причина хронического моноартрита, особенно у девочек младше 5 лет.

МОНОАРТРИТ	ПОЛИАРТРИТ
Острое начало моноартрита Ревматическое заболевание на ранней стадии ЮРА в форме олигоартрита Серонегативная спондилоартропатия Артрит вследствие инфекционного заболевания Септический артрит Реактивный артрит Злокачественные новообразования Лейкозы Нейробластома Гемофилия Хронические моноартриты ЮРА в форме олигоартрита Ювенильный анкилозирующий спондилит Ювенильный псориатический артрит Ворсинчато-узловой синовит Саркоидоз	Серонегативная спондилоартропатия Ювенильный анкилозирующий спондилит Ювенильный псориатический артрит Артриты при воспалительных заболеваниях кишечника Системная красная волчанка Полиартрит вследствие инфекционного заболевания Болезнь Лайма Реактивный артрит Другие Саркоидоз Семейный гипертрофический синовит Мукополисахаридозы

По: Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995.

7. Как изменение в течение дня характера болевого синдрома может помочь в диагностике артрита?

Скованность и боль при движениях в пораженных суставах, возникающая сразу после пробуждения (утренняя скованность) и после периодов длительного отдыха (синдром “желе” — припухлость сустава после длительной неподвижности) — классические находки при артритах воспалительной этиологии. Утренняя скованность проходит после тепловых процедур или движения в пораженном суставе. Продолжительность утренней скованности является великолепным показателем степени тяжести артрита и эффективности терапии. Напротив, если боль в суставе является следствием травмы, то болевой синдром будет нарастать к концу дня и зависеть от физической нагрузки на пораженный сустав. Наконец, ночные боли и/или пробуждение от болей — сигнал опасности наличия новообразования или менее серьезной патологии — синдрома “нарастающих болей”.

8. Перечислите признаки синовита.

Признаки синовита (воспаления синовиальной оболочки сустава) те же, что и при любом воспалении:

tumor (припухлость); *calor* (местное повышение температуры);
rubor (краснота); *dolor* (боль в покое и при движениях в пораженном суставе).

9. Каковы особенности хронического воспаления?

- Клеточная инфильтрация преобладает над экссудативными процессами.
- Процессы разрушения и восстановления ткани протекают параллельно.
- Клеточный инфильтрат состоит из полиморфно-ядерных клеток, мононуклеаров и их производных.

10. Какие ревматические заболевания вызывают стойкое покраснение пораженных суставов?

Септический артрит, ревматизм (ревматическая лихорадка) и злокачественные опухоли.

Покраснение суставов при ЮРА и других ревматических заболеваниях возникает очень редко и служит сигналом для исключения прежде всего вышеперечисленных заболеваний. Артрит при ревматической лихорадке отличает мигрирующий характер и острота болей, часто не соответствующая тяжести поражения сустава при объективном обследовании (т. е. выраженности отечности сустава и ограничению движения в нем).

11. Как исследование синовиальной жидкости помогает уточнить этиологию артрита у ребенка с припухлостью в области сустава?

ГРУППА/ЗАБОЛЕВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ (в мкл)	ПМЯЛ (%)	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ НАХОДКИ
Невоспалительной этиологии			
В норме	< 200	< 25	—
Травматический артрит	< 2000	< 25	Детрит
Остеоартрит	1000	< 25	—
Воспалительной этиологии			
СКВ	5000	10	LE-клетки
Ревматизм	5000	10–50	—
ЮРА	15 000–20 000	75	—
Синдром Рейтера	20 000	80	Клетки Рейтера
Гнойный			
Туберкулезный артрит	25 000	50–60	Кислотоустойчивые бактерии
Септический артрит	50 000–300 000	> 75	Низкий уровень глюкозы, бактерии

По: Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995.

12. Какая продолжительность артралгий является основанием для установления окончательного диагноза ЮРА?

Объективные признаки синовита определенного сустава должны сохраняться в течение 6 и более недель.

13. Как у ребенка определяют длину ног? Почему у ребенка, страдающего олигоартикулярной формой ЮРА, пораженная конечность длиннее здоровой?

Длина нижней конечности измеряется от передневерхней ости подвздошной кости до медиальной лодыжки. Если развивается контрактура пораженного сустава, то функциональная длина конечности будет меньше истинной, поэтому надо измерять оба показателя.

У ребенка, страдающего олигоартикулярной формой ЮРА, пораженная конечность часто бывает длиннее здоровой (особенно если в процесс вовлечен коленный

сустав). Это происходит потому, что локально протекающее воспаление и высвобождение цитокинов вызывают усиление кровотока в больной конечности. Усиление кровотока может привести также к развитию "макроэпифиза". Различие в длине ног приводит к формированию патологической походки, и при разнице более 2 см необходима ее коррекция путем наращения каблука на обуви, надеваемой на здоровую ногу. Короткая, непораженная конечность обычно постепенно "догоняет" больную, как только эпифиз, вовлеченный в воспаление, исчерпает возможности дальнейшего роста. Кроме того, в патологический процесс при олигоартикулярной форме ЮРА могут вовлекаться мышцы. Важно отметить, что у больного, страдающего артритом коленного сустава, могут поражаться мышцы бедра *или* икроножные мышцы; и мышечная масса больной конечности редко "догоняет" в росте мышцы здоровой, особенно, если артрит начался в течение первых шести лет жизни.

14. Дайте характеристику трех клинических форм ЮРА.

	ПОЛИАРТРИТИЧЕСКАЯ	ОЛИГОАРТРИТИЧЕСКАЯ (ОЛИГОАРТИКУЛЯРНАЯ)	СИСТЕМНАЯ (БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА)
Частота случаев	40 %	50 %	10 %
Количество пораженных суставов	> 5	< 4	Варьируется
Возраст в начале заболевания	Детский; пик заболеваемости в 1–3 года	Ранний детский; пик заболеваемости в 1–2 года	Детский; пика заболеваемости нет
Соотношение полов (Ж : М)	3 : 1	5 : 1	1 : 1
Системные проявления	Умеренно выражены	Не выражены	Значительно выражены
Развитие хронического увеита	5 %	20 %	Редко
Частота серопозитивности			
Ревматоидный фактор	10 % (повышается с возрастом)	Редко	Редко
Антитела к ядрам клеток	40–50 %	75–85 %[1]	10 %
Прогноз	Относительно благоприятный	Благоприятный, за исключением функции зрения	Неблагоприятный

[1] У девочек, страдающих увеитом.

По: Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995.

15. Перечислите симптомы, указывающие на опасность злокачественной опухоли как причины артралгии.

- Покраснение сустава.
- Ночные боли.
- Костные боли (боль и болезненность при пальпации локализованы *между* суставами).

Наличие злокачественного новообразования *должно быть* исключено у любого ребенка, которому поставлен диагноз системной формы ЮРА, так как классические признаки этой патологии (лихорадка, зуд и артрит) также наблюдаются при злокачественной опухоли. Инфильтрация костной ткани или синовиальной оболочки клетками опухоли может дать картину полиартрита. Кроме того, у детей, страдающих злокачественными новообразованиями, появляется внутрисуставной выпот, воз-

можно, обусловленный отложениями комплексов антиген–антитело, что дает клинику, схожую с сывороточной болезнью. Вследствие ярко выраженных воспалительных процессов, наблюдаемых у части больных с опухолями, может возникать сходство с системным ЮРА из-за анемии умеренной или тяжелой степени, ускорения СОЭ и увеличения количества тромбоцитов.

Рентгенография пораженных суставов и/или радиоизотопное сканирование скелета помогут уточнить диагноз. Перед началом терапии системной формы ЮРА высокими дозами глюкокортикостероидов рекомендуется провести исследование костного мозга, так как неуместное использование кортикостероидов при наличии злокачественной опухоли ухудшает прогноз.

16. Назовите 6 критериев синдрома гипермобильности суставов, выявляемого при объективном обследовании.

1. Возможность пассивного приведения большого пальца кисти к предплечью.
2. Возможность переразгибания пальцев кисти параллельно предплечью.
3. Активное переразгибание в локтевом суставе более чем на 10°.
4. Активное переразгибание в коленном суставе более чем на 10° (*genu recurvatum* — вогнутое колено).
5. Возможность ладонями опереться о пол, стоя на прямых ногах.
6. Возможность тыльного сгибания кисти более чем на 45°.

Для постановки диагноза синдрома гипермобильности суставов необходимо по крайней мере 3 критерия. Чрезмерная подвижность суставов является частой причиной артралгий в подростковом и юношеском возрасте. Необходимо исключить все заболевания, сопровождающиеся гипермобильностью, например синдром Элерса–Данлоса.

17. Опишите наиболее распространенные болевые синдромы неревматической этиологии, встречающиеся у детей: синдром хондромаляции надколенника (размягчение хряща) и болезнь Осгуда–Шлаттера.

	ХОНДРОМАЛЯЦИЯ	БОЛЕЗНЬ ОСГУДА–ШЛАТТЕРА
Возраст начала заболевания	Подростковый, ранний юношеский период	Подростки атлетического сложения
Соотношение полов	Ж > М	М > Ж
Жалобы	На постепенно нарастающую боль в области колена Больному трудно подниматься по лестнице, он вынужден сидеть с вытянутыми ногами	На боль, локализующуюся в области бугристости большеберцовой кости и усиливающуюся при нагрузке
Данные объективного осмотра	Болезненность при надавливании в области надколенника Слабость четырехглавой мышцы бедра Блокада сустава Внутрисуставной выпот	Болезненность и припухлость в месте прикрепления сухожилия четырехглавой мышцы бедра
Данные инструментальных исследований	—	На рентгенограмме отек мягких тканей, утолщение хряща, покрывающего бугристость спереди, фрагментация бугристости

По: Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995.

18. У каких детей опасность заражения ВИЧ повышена?

Дети от ВИЧ-инфицированных матерей
Подростки, ведущие беспорядочную половую жизнь
Подростки, вводящие наркотики внутривенно
Больные гемофилией

Проявления ВИЧ-инфекции у детей могут быть со стороны кожи, мышц, суставов. Кроме того, у ребенка может быть лихорадка, причина которой неизвестна (ЛНЭ — лихорадка неясной этиологии), гепатоспленомегалия и другие псевдоревматические жалобы. Генерализованная лимфаденопатия и тромбоцитопения также относятся к характерным симптомам этого заболевания.

19. Опишите синдромы "усиливающихся болей" детского возраста: синдром нарастающих болей, первичная фибромиалгия, рефлекторная симпатическая дистрофия (РСД).

	СИНДРОМ НАРАСТАЮЩИХ БОЛЕЙ	ПЕРВИЧНАЯ ФИБРОМИАЛГИЯ	РСД
Возрастной период начала заболевания	4–12 лет	Подростковый и юношеский	Поздний детский, подростковый и юношеский
Соотношение полов	Одинаково	Ж >> М	Ж >> М
Жалобы	На сильные, глубокие, схваткообразные боли в области бедра или голени, возникающие вечером или ночью и никогда не возникающие утром. Боли имеют двусторонний характер и проходят после массажа или приема анальгетиков	На общую слабость, раздражительность, депрессию, нарушение сна	На острые поверхностные и глубокие боли в дистальных отделах конечностей, усиливающихся при пассивных и активных движениях
Данные объективного обследования	Без особенностей	Болезненность определенных точек при пальпации (3 болезненных участка, сохраняющиеся в течение 3 мес)	Разлитая болезненность, отечность, похолодание и мраморность конечности. Необычное положение больной конечности
Результаты исследований	Лабораторные исследования в пределах нормы	Лабораторные исследования в пределах нормы	Остеопороз, патологические результаты при радиоизотопном сканировании костей. Лабораторные исследования в пределах нормы

По: Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995.

20. Назовите причины боли в тазобедренных суставах в детском возрасте.

Транзиторный синовит
Бактериальное инфицирование сустава
Асептический некроз головки бедра (болезнь Легга–Кальве–Пертеса)
Смещенный эпифиз головки бедра
Протрузия вертлужной впадины

Артриты
- Артропатия, связанная с HLA-B27
- ЮРА
- Ревматическая лихорадка (ревматизм)

Новообразования
- Местные
  - Доброкачественные (например, остеоидная остеома)
  - Злокачественные (например, саркома Юинга)
- Общие
  - Лейкемия
  - Нейробластома

Артрит тазобедренного сустава — редкий вариант дебюта олигоартикулярной формы ЮРА. Если выраженные боли в тазобедренном суставе появляются у маленького ребенка, то прежде всего следует предположить септический процесс или врожденную дисплазию. При транзиторном синовите тазобедренного сустава могут развиваться очень сильные боли, но процесс разрешается самостоятельно, продлившись несколько недель; при этом все лабораторные и рентгенологические показатели в пределах нормы. В школьном возрасте следует думать о болезни Легга–Кальве–Пертеса и смещенном эпифизе головки бедра. Ювенильный анкилозирующий спондилит у юношей может протекать с одно- или двусторонним поражением тазобедренных суставов, хотя суставы дистальных отделов конечностей поражаются чаще проксимальных. Помните, что боль в тазобедренном суставе может иррадиировать в колено, поэтому, в особенности у грудных детей, родители и педиатры часто допускают ошибки, принимая боль в тазобедренном суставе за боль в колене.

21. Каковы причины возникновения боли в спине в детском возрасте?

Маленькие дети редко жалуются на боль в спине и шее (по сравнению с подростками и взрослыми), поэтому подобная жалоба должна восприниматься очень серьезно. Хотя остеомиелит тела позвонка редко осложняется инфицированием межпозвоночного диска, тем не менее острый дисцит следует исключить. Дисцит — воспалительное заболевание, которое может развиваться в любом возрасте; пик заболеваемости — 1–3 года. Его могут вызывать малопатогенные возбудители (например вирусы, *Staphylococcus aureus*, энтеробактерии, *Moraxella*) впрочем, бактерии и вирусы редко обнаруживаются в аспирационном материале. Характерны лихорадка, отказ от прогулок, необычная осанка, уменьшение подвижности позвоночника, локальная болезненность в поясничной области. СОЭ умеренно повышена. На обзорной рентгенограмме на поздних стадиях болезни выявляется расширение дисков. На ранних стадиях используется радиоизотопное сканирование с ^{99m}Tc; наблюдается повышенное поглощение изотопа в пораженных участках.

Необходимо исключить также наличие злокачественной опухоли (метастазы, первичные опухоли костной ткани и лейкозы) и ювенильного анкилозирующего спондилита (ЮАС). Однако ЮАС обычно проявляется артритами периферических суставов (75 % детей, страдающих ЮАС), только у 25 % детей появляются жалобы на боли в спине, скованность или ограничение движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника или крестцово-подвздошных сочленениях. Боли в спине нехарактерны для ЮРА. Спондилолизис со спондилолистезом или без него вызывает постоянную боль в спине. Болезнь Шейерманна или, реже, грыжа межпозвоночного диска проявляются болями в нижнегрудном или поясничном отделах позвоночника.

22. Какие препараты используются при лечении артритов у детей?

ПРЕПАРАТЫ	СУТОЧНАЯ ДОЗА (мг/кг веса)
НПВС	
Салицилаты	< 25 кг: 80–100 > 25 кг: 2,5 г/м²/сут
Ибупрофен	20–40
Напроксен	7–15
Индометацин	0,5–3
Толметин	15–30
Сулиндак	< 25 кг: 50 мг однократно > 25 кг: 75–100 мг однократно
Диклофенак	2–3
Средства базисной антиревматической терапии	
Гидроксихлорохин	5–7
Ауранофин	0,15–0,20
Препараты золота для в/м введения[1]	1 мг/кг веса/нед (максимум 50 мг)
Пеницилламин	10
Сульфасалазин	40
Метотрексат[1]	0,15–0,50 мг/кг веса/нед или 5–10 мг/м²/нед (максимум 15–20 мг/нед)
Кортикостероиды	
Преднизолон	1–2
Пульс-терапия метилпреднизолоном	15

[1] Препараты золота (внутримышечно) и метотрексат вводят 1 раз в неделю, а не ежедневно. Доза препарата не должна превышать максимально допустимую дозу для взрослых.

23. Ребенок заболел неделю назад. Жалуется на боль в суставе. Объективно выявляется покраснение, припухлость, местное повышение температуры, болезненность в области сустава. У ребенка лихорадка, он отказывается наступать на больную ногу. Ваши действия?

Больному показана немедленная пункция сустава, которая позволит исключить септический артрит или остеомиелит. Должны быть выполнены мазок с окрашиванием по Граму и посев синовиальной жидкости на *Haemophilus influenzae, Neisseriae gonorhoeae* и другие грамотрицательные микроорганизмы. Если есть подозрение на наличие анаэробных бактерий или микобактерий, то необходимы посевы на специальные среды. В синовиальной жидкости также определяется количество лейкоцитов с процентным содержанием клеток, концентрации глюкозы и белка. При предположении о септической природе артрита выполняют посев крови и поиск возможного источника инфекции (например, целлюлит).

Возбудитель выделяется лишь у ⅔ больных детей, поэтому у оставшейся трети диагноз ставится на основе клинических данных и наличия гноя в синовиальной жидкости при артроцентезе. Однако уровень лейкоцитов в синовиальной жидкости низкий (< 25 000/мм³) более чем у трети пациентов с септическим артритом. Выделение и идентификация возбудителя наиболее трудны у больных, получающих антибиотики. В периферической крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево до юных форм, ускоренная СОЭ и повышенный уровень С-реактивного белка.

24. Ребенок болен в течение 8 нед. Имеется одностороннее поражение сустава, выявляется припухлость и небольшое местное повышение температуры над областью сустава. Сильных болей, резкой болезненности при пальпации и по-

краснения нет. Лихорадка не наблюдается; за исключением слабо выраженного инфекционного заболевания верхних дыхательных путей, чувствует себя хорошо. Ваша тактика?

Необходимо выяснить, предшествовала ли заболеванию травма, хотя для травматического повреждения очень нехарактерна припухлость сустава, которая держится в течение 8 нед при отсутствии выраженных болей. Интересно, что родители часто связывают припухлость сустава с каким-либо событием (например, падением), хотя оно могло лишь привлечь их внимание к уже измененному суставу. Продолжительность заболевания в период восьми недель соответствует критерию "более 6 нед", необходимому для установления диагноза ЮРА. Первая атака ЮРА и последующие обострения артрита часто протекают на фоне какого-либо интеркуррентного заболевания, например инфекции верхних дыхательных путей.

Наиболее важной находкой при объективном осмотре в этом случае будут обнаружение второго (или более) пораженного сустава, так как это послужит подтверждением диагноза ЮРА. Суставы кистей и стоп должны быть обследованы особенно тщательно. Если поражен коленный сустав, наличие кисты Бейкера послужит еще одним аргументом в пользу ЮРА. Вовлечение в процесс лучезапястных суставов можно проверить, если ребенок положит кисти рук на колени, супинирует их: при этом при поражении суставов запястья наблюдается легкое сгибание кистей. При отсутствии движения в шейном отделе позвоночника ребенок следит за врачом только глазами, что дает повод подозревать заинтересованность межпозвоночных суставов. Загребающее движение больной ногой при ходьбе свидетельствует о разнице в длине ног и о том, что артрит продолжается более 8 нед. Длительность течения заболевания подтверждается также развитием контрактур.

При олигоартикулярной форме ЮРА клинический анализ крови и СОЭ часто в пределах нормы. Рентгенографическое исследование, кроме наличия выпота, также может ничего не показать: ни уменьшения суставной щели, ни эрозий костной ткани. Эта форма ЮРА не всегда приводит к разрушению сустава, и даже при более деструктивных формах (например, полиартритической форме ЮРА) в течение первых двух лет костные эрозии развиваются редко. Обнаружение антинуклеарных антител (АНА) — самый информативный показатель для установления диагноза олигоартикулярной формы ЮРА. У половины детей, страдающих ЮРА, в сыворотке крови выявляются АНА, у половины детей с этим маркером имеется хронический передний увеит, воспаление глазного яблока, протекающее бессимптомно, но ведущее к слепоте. У детей, страдающих ЮРА, ревматоидный фактор обнаруживается редко.

Избранная литература

Ansell B. M., Rudge S., Schaller J. G. Color Atlas of Pediatric Rheumatology. St. Louis. Mosby Year Book, 1992.

Apley J. Limb pains with no organic disease. Clin. Rheum. Dis., 2: 487, 1976.

Cabral D. A., Oen K. G., Petty R. E. SEA syndrome revisited: Long-term follow-up of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. J. Rheumatol., 19: 1282, 1992.

Cassidy J. T., Levinson J. E., Bass J. C. et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 29: 274, 1986.

Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology. 3rd ed. Philadelphia. W. B. Saunders, 1995.

Costello P. B., Brecker M. L., Starr J. L. et al. A prospective analysis of the frequency, course, and possible prognostic significance of the joint manifestations of childhood leukemia. J. Rheumatol., 10: 753, 1983.

Crawford A. H., Kucharzyk D. W., Ruda R. et al. Discitis in children. Clin. Orthop., 206: 70, 1991.

Del Beccaro M. A., Champoux A. N., Bockers T. et al. Septic arthritis versus transient synovitis of the hip: The value of screening laboratory tests. Ann. Emerg. Med., 21: 1418, 1992.

Fink C. W., Nelson J. D. Septic arthritis and osteomyelitis in children. Clin. Rheum. Dis., 12: 423, 1986.

Fink C. W., Windmiller J., Sartain P. Arthritis as the presenting feature of childhood leukemia. Arthritis Rheum., 15: 347, 1972.

Gedalia A., Person D. A., Brewer E. J. Jr. et al. Hypermobility of the joints in juvenile episodic arthritis/arthralgia. J. Pediatr., 107: 873, 1985.

Kunnamo I., Kallio P., Pelkonen P. et al. Clinical signs and laboratory tests in the differential diagnosis of arthritis in children. Am. J. Dis. Child., 141: 34, 1987.

Peterson H. Growing pains. Pediatr. Clin. North Am., 33: 1365, 1986.

Silber T. J., Majd M. Reflex sympathetic dystrophy syndrome in children and adolescents: Report of 18 cases and review of the literature. Am. J. Dis. Child, 142: 1325, 1988.

Yates C. K., Grana W. A. Patellofemoral pain in children. Clin. Orthop., 255: 36, 1990.

ГЛАВА 73. ЮВЕНИЛЬНЫЙ ХРОНИЧЕСКИЙ АРТРИТ

Roger Hollister, M.D.

1. Перечислите основные формы ювенильного хронического артрита.

1. **Многосуставная (полиартрит)** с симметричным поражением большого количества крупных и мелких суставов. Эта форма подразделяется также на типы в зависимости от наличия ревматоидного фактора в сыворотке крови. Появление ревматоидного фактора предвещает более агрессивное течение артрита с повышенным риском повреждения суставов, инвалидности и необходимости хирургического вмешательства в будущем.

2. **Олигоартикулярная** с поражением одного или нескольких (< 5) крупных суставов, поражение чаще несимметричное. Выделяют два типа:

а. Возрастной пик начала заболевания приходится на 2–5 лет, преобладают девочки (3 : 1), у большей части которых имеются антинуклеарные антитела в сыворотке крови. Заболевание имеет относительно благоприятный прогноз, протекает с длительными ремиссиями, но при этом высок риск развития хронического иридоциклита (ирита).

б. Заболевание начинается в более позднем возрасте (после 6 лет), чаще болеют мальчики с HLA-B27.

3. **Системная**, которая характеризуется высокой лихорадкой, нестойкими, быстро преходящими высыпаниями, полиартралгиями/артритами и экстраартикулярными

воспалительными процессами. Заболевают дети любого возраста, мальчики и девочки — с одинаковой частотой.

2. Какие виды передних увеитов развиваются при ювенильном хроническом артрите?

Передние увеиты при ювенильном хроническом артрите

	ОСТРЫЙ УВЕИТ	ХРОНИЧЕСКИЙ УВЕИТ
При каком заболевании развивается	Спондилоартропатия	Олигоартикулярная форма ЮРА
Лабораторные маркеры	HLA-B27	Обнаружение АНА
Жалобы	Жжение, покраснение глаз, светобоязнь	Нет
Осложнения (без лечения)	Мало	Синехии, катаракта, глаукома, лентовидная кератопатия
Необходимость исследования с помощью щелевой лампы	Нет	Да

3. Является ли обнаружение АНА показанием к исследованию с помощью щелевой лампы при олигоартикулярной форме ЮРА?

Да. У 33 % больных, страдающих олигоартикулярной формой ЮРА, при наличии АНА развивается хронический бессимптомный увеит. В то же время при отсутствии АНА частота этого поражения составляет всего 10 %. Таким образом, при обнаружении АНА пациенты должны обследоваться каждые 3 мес, а при отсутствии АНА — каждые 6 мес.

4. В течение какого периода надо обследовать больных с помощью щелевой лампы?

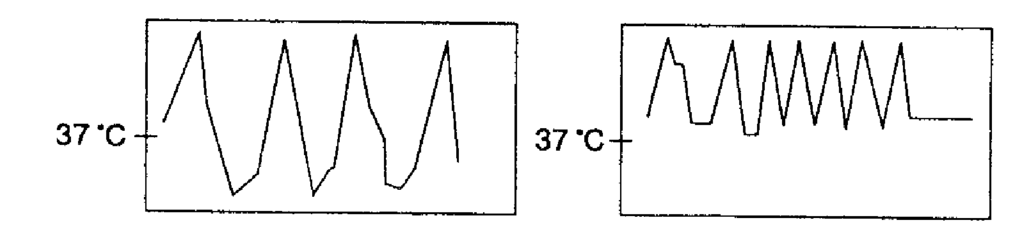
Половина всех случаев хронического увеита у детей выявляется уже при первом посещении врача. Частота появления увеита уменьшается с каждым годом течения основного заболевания. Через 5 лет после первой атаки артрита риск развития увеита настолько низкий, что обследование больных перестает себя экономически оправдывать. Однако исследование с помощью щелевой лампы необходимо проводить регулярно в первые 5 лет болезни, даже если она находится в периоде ремиссии.

5. Какое значение для диагностики артритов у детей имеет характер начала заболевания: мигрирующий или присоединяющийся тип начала?

Мигрирующий тип начала заболевания: по мере стихания процесса в одном суставе начинается воспаление в другом. Наблюдается при ревматической лихорадке, постстрептококковом артрите и гонококковом артрите.

Присоединяющийся тип начала заболевания: в процесс вовлекаются все новые суставы — типичен для ЮРА, псориатического артрита и спондилоартропатий.

6. Ниже представлены два типа температурных кривых, которые встречаются при лихорадке неясной этиологии (ЛНЭ). Какая из них типична для ЮРА?



Для температурной кривой при ЮРА типичны подъемы (пики), происходящие в одно и то же время суток с последующим спонтанным снижением до нормальных или субфебрильных цифр. Напротив, лихорадка при бактериальном сепсисе имеет гектический характер и держится на фебрильных цифрах. Номализации ее не происходит до начала адекватной терапии антибиотиками.

7. Какие лабораторные исследования специфичны для системной формы ЮРА при проведении дифференциальной диагностики ЛНЭ?

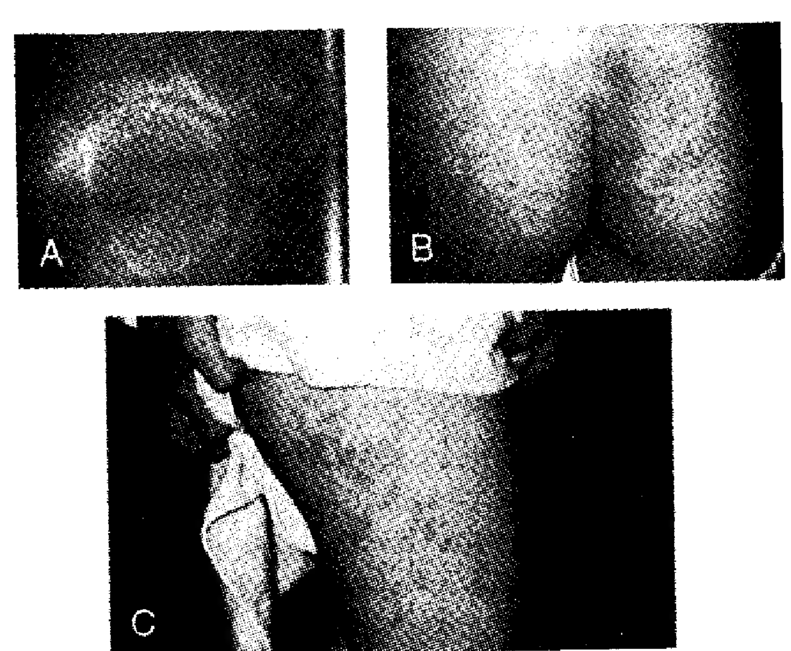
Никакие. Результаты исследований, выявляющие хронический воспалительный процесс и нормальное СОЭ исключают диагноз системной формы ЮРА. При системной форме ЮРА содержание лейкоцитов повышается до огромных цифр, вплоть до лейкемоидной реакции со значительным сдвигом влево. Количество тромбоцитов также повышается, а вот тромбоцитопения ставит диагноз под сомнение. Часто наблюдается анемия легкой или умеренной степени, сопутствующая любому хроническому заболеванию. Повышается уровень острофазовых белков, например ферритина и С-реактивного белка. В сомнительных случаях о том, что злокачественная опухоль не является причиной ЛНЭ, свидетельствует нормальная активность лактатдегидрогеназы.

8. Какие высыпания типичны для ювенильных артритов?

Кольцевидная эритема — патогномоничный признак острой ревматической лихорадки, через несколько недель она спонтанно исчезает. Кольцевидные элементы с просветлением в центре появляются вместе с мигрирующим артритом, шумом в сердце и подкожными узелками. Ее обнаружение — один из пяти главных диагностических критериев ревматизма.

Экхимозы на нижних конечностях характерны для болезни Шенлейна–Геноха, высыпание начинается по макуло-папулезному или уртикарному типу. Сыпь предшествует проявлениям со стороны сустава, а затем в течение нескольких дней сопутствует им. Элементы исчезают бесследно, дополнительного лечения не требуется.

Сыпь Стилла наблюдается при системной форме ЮРА в 90 % случаев. Розовые пятна нестойкие, обычно располагаются на теле и проксимальных отделах конечностей, редко вызывают зуд. Часто сыпь возникает при подъеме температуры. Если один и тот же элемент сыпи не исчезает в течение 24 ч, то это *не* сыпь Стилла.



А. Кольцевидная эритема. **В.** Пурпура Шенлейна–Геноха. **С.** Сыпь при системной форме ЮРА

9. У ребенка при осмотре обнаружена припухлость над областью сустава. Его родственники в третьем поколении страдают ревматоидным артритом. Существует ли здесь генетическая связь?

Если да, то незначительная. Ген гистосовместимости, с которым связывают развитие серопозитивного ревматоидного артрита, HLA-DR4, у больных, страдающих ЮРА, обнаруживается реже, чем у здоровых детей. В некоторых исследованиях установлена связь между олигоартритической формой ЮРА и HLA-DR5, DR8, но все же не такая четкая, как между HLA-B27 и спондилоартропатиями.

10. В каких штатах США регистрируется наибольшее количество случаев болезни Лайма?

Около 80 % случаев болезни Лайма зарегистрировано в 5 штатах: Нью-Йорк, Массачусеттс, Коннектикут, Миннесота, Висконсин.

11. Как отличить олигоартритическую форму ЮРА от артрита при болезни Лайма?

Артрит при **болезни Лайма** протекает с периодическими обострениями, которые длятся около 2–5 нед. Артрит **при олигоартритической форме ЮРА** хронический, и диагноз ставится при длительности процесса не менее 6 нед.

12. Больной жалуется на разлитые боли в ноге, настолько сильные, что он просыпается из-за них по ночам, прихрамывает. С какими злокачественными опухолями необходимо проводить дифференциальную диагностику?

Лейкозы и нейробластома (IV стадия) — две злокачественные опухоли, которые могут затрагивать костную ткань и вызывать клинические проявления артрита, вплоть до возникновения припухлости над областью сустава, ускорения СОЭ и повышения количества тромбоцитов. Если происходит изолированное повышение активности лактатдегидрогеназы без изменения других печеночных маркеров, то исключить наличие злокачественного новообразования помогут радиоизотопное сканирование костей скелета, ультразвуковое исследование и биопсия костного мозга.

13. Обнаружение АНА необходимо для установления диагноза системной красной волчанки (СКВ) в детском возрасте. АНА также часто выявляются у детей, страдающих ЮРА. Насколько специфичен этот тест для данных заболеваний?

Специфичность низкая. Аутоантитела появляются при многих заболеваниях, “общим знаменателем” для которых является длительная антигенная стимуляция. Ревматоидный фактор у животных в эксперименте вырабатывается в ответ на введение чужеродного антигена. Он обнаруживается также у людей, страдающих подострым бактериальным эндокардитом. Положительный тест на АНА, не сопровождающийся какими-либо клиническими проявлениями, может быть у детей, недавно перенесших стрептококковую инфекцию и имеющих повышенный уровень антистрептококковых антител (неопубликованное наблюдение).

14. Каков риск возникновения подобного заболевания у брата или сестры больного, страдающего ЮРА?

В некоторых опубликованных статьях указывается риск 1 : 100. Заболеваемость в популяции составляет 1 : 1000. Таким образом, к данному заболеванию существует генетическая предрасположенность, хотя зависимость, конечно, не так строго определена, как, например, для гемофилии, муковисцидоза, диабета. Это подтверждает

гипотезу, в соответствии с которой, для развития заболевания необходимо воздействие какого-то пока неизвестного фактора окружающей среды.

15. Много лет в лечении ЮРА использовался аспирин, но в последнее время его заменили другими нестероидными противовоспалительными средствами. Почему?

Аспирин нисколько не уступает в эффективности другим нестероидным противовоспалительным средствам, однако с повышением осведомленности людей о возможности развития синдрома Рея и необходимости приема препарата от 3 до 4 раз в день, родители все меньше соглашаются на такое лечение. Статистически доказана зависимость между развитием синдрома Рея и лечением салицилатами при ветряной оспе или азиатском гриппе. С использованием в качестве жаропонижающего средства ацетаминофена частота его возникновения резко снизилась.

Кроме того, НПВС теперь выпускаются в жидкой форме (напроксен и ибупрофен), применение которых у детей младше 5 лет значительно проще. Для детей более старшего возраста разработаны препараты, периодичность приема которых составляет 1 раз в сутки (релафен и фелден).

16. Терапия преднизолоном необходима в лечении системной формы ЮРА, перикардитов, рефрактерного ирита, но побочные эффекты высоких доз преднизолона также хорошо известны. Можно ли избежать нежелательных последствий, используя низкие дозы препарата?

Нет. Остеопороз и задержка роста возникают уже при приеме преднизолона в дозе 5 мг/сут. Для уменьшения процессов деминерализации костей следует принимать кальций в дозе 1200 мг/сут и витамин D 400 ЕД/сут.

Терапия преднизолоном резко задерживает рост ребенка. Однако альтернирующая терапия — прием препарата в дозе до 20 мг через сутки — меньше влияет на рост. К сожалению, в отличие от СКВ или дерматомиозита артрит плохо поддается лечению гормонами, назначаемыми через день.

17. Препараты золота для парентерального введения издавна используются как дополнительные средства в лечении ЮРА. Однако лечение этими препаратами имеет относительные противопоказания при одной из форм ЮРА. Почему?

При лечении парентеральными препаратами золота (ауротиоглюкозой или натриевой солью тиомалата золота) системной формы ЮРА часто наблюдается развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания, поэтому при этой форме существуют относительные противопоказания к их применению.

18. Современные курсы лечения ревматоидного артрита у взрослых часто включают назначение низких доз метотрексата еженедельно. Применяется ли данный препарат у детей с ЮРА?

Да. Метотрексат уже почти полностью вытеснил препараты золота как вспомогательное средство в лечении ЮРА. Множество исследований подтверждают, что метотрексат одинаково эффективен и безопасен в применении как у детей, так и у взрослых. Более того, препараты метотрексата для парентерального введения (25 мг/мл) дешевле, чем таблетированные формы, и их легче использовать в лечении маленьких детей, которым трудно проглотить таблетку. 40-летний опыт использования препарата показал, что риск развития онкологических заболеваний и его влияние на детородную функцию крайне малы. Нарушение функции печени и побочное действие на костный мозг аналогичны таковым у взрослых.

Начальная доза 5 мг/нед для маленьких детей и 7,5 мг/нед для старших детей. Если в течение 3 нед нет эффекта от лечения, дозу постепенно увеличивают на 2,5 мг до получения результата; но она не должна превышать 1 мг/кг веса/нед. Если при этой дозе нет эффекта, то от лечения метотрексатом следует отказаться. Важно напоминать родителям, что не допустимо прерывать курс лечения НПВС.

19. Дети школьного возраста, страдающие ЮРА, имеют права на получение лечения в школе. Какие это права?

По закону 94–142 ("Образование для больных детей"), дети с артритами имеют право на бесплатное муниципальное образование и им должно быть обеспечено "специальное обслуживание". Соответствующие государственные служащие должны следить за здоровьем и трудоустройством обучающихся детей. Уровень обслуживания зависит от финансового положения школ в данном районе. Однако если школа проводит аналогичные программы для детей-инвалидов или детей с церебральным параличом, то она должна распространить их и на детей, страдающих артритами.

20. У 12-летнего мальчика во время игры в футбол появилась боль в колене, и ему был поставлен диагноз болезни Осгуда–Шлаттера. Три месяца спустя развился тендинит ахиллова сухожилия. О какой форме ювенильного хронического артрита следует думать?

Об **анкилозирующем спондилите** или другой **спондилоартропатии**. Более чем 50 % молодых пациентов с данным заболеванием предъявляют жалобы, связанные с поражением нижних конечностей, включая артрит или энтесопатию, как в случае данного больного. Энтесопатия — это патологический процесс в области прикрепления сухожилия к кости. HLA-B27 обнаруживается более чем у 75 % больных. Длительное наблюдение за такими пациентами показало, что у 30 % в дальнейшем развивается сакроилеит — отличительный признак заболевания. Спондилоартропатия протекает легче, чем ЮРА. Лечение НПВС, особенно индометацином, позволяет детям вести нормальный образ жизни.

21. Делаются ли инъекции кортикостероидов детям?

Да, особенно детям старшего возраста, которые понимают, для чего им проводят инъекции.

В опубликованных данных представлены хорошие результаты длительных наблюдений, особенно при терапии метилпреднизолоном. Однако если синовит через несколько недель развивается вновь, то инъекции стероидов не повторяют из-за неблагоприятного воздействия препарата на рост хряща. У очень маленьких детей перед инъекцией используют местноанестизирующую мазь, что уменьшает страх у ребенка.

22. Трехлетний ребенок болен 1 день. Лихорадит, отказывается наступать на больную ногу. Коленный сустав красный, горячий на ощупь, припухший. Кроме антибиотиков, действующих на грамположительные микроорганизмы, какие другие антибиотики необходимо назначить?

У ребенка младше 5 лет *Haemophilus influenza* играет если не главную роль в развитии септического артрита, то, несомненно, является важным внутрисуставным патогенным возбудителем. Необходимо назначить антибиотики, действующие на этот микроорганизм, пока не будут выполнены посевы синовиальной жидкости.

Избранная литература

Giannini E. H. et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: Results of the U.S.A.–U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. N. Engl. J. Med., 326: 1043–1049, 1992.

Lang B. A., Shore A. A review of current concepts on the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 17(suppl. 21): 1–13, 1990.

Prieur A. M. HLA B-27 associated chronic arthritis in children: Review of 65 cases. Scand. J. Rheumatol., (Suppl. 66): 51–56, 1987.

Rosenberg A. M. Advanced drug therapy of juvenile rheumatoid arthritis. J. Pediatr., 114: 171–178, 1989.

Schaller J. G., Wedgewood R. J. Juvenile rheumatoid arthritis: A review. Pediatrics, 50: 940–953, 1972.

Steele R. W. et al. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. J. Pediatr., 119: 526–530, 1991.

Steere A. C. Lyme disease. N. Engl. J. Med., 321: 586–589, 1989.

Wallendahl M., Stark L., Hollister J. R. The discriminating value of serum LDH values in children with malignancy presenting as joint pain. Arch. Pediatr. Adol. Med., 150: 70–73, 1996.

ГЛАВА 74. ЮВЕНИЛЬНЫЕ СИСТЕМНЫЕ БОЛЕЗНИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Terri H. Finkel, M.D., Ph.D.

1. Перечислите ювенильные системные заболевания соединительной ткани (ЗСТ).

Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма (глава 73)
Системная красная волчанка
Смешанные синдромы, включая смешанное заболевание соединительной ткани
Реактивный артрит, включая синдром Рейтера
Воспалительные заболевания кишечника
Ревматическая лихорадка
Дерматомиозит
Склеродермия
Васкулиты

2. Расскажите об эпидемиологии ювенильной СКВ.

Данных о заболеваемости и распространенности СКВ у детей очень немного. Среди всех больных СКВ примерно 15 % заболели в детском возрасте. У детей заболевание начинается в подростковом периоде, дети до 5 лет болеют крайне редко. Соотношение девочек и мальчиков до 10-летнего возраста одинаково, далее, в подростковом периоде, превалируют девочки (от 5 : 1 до 10 : 1). СКВ более распространена у черно-

кожих детей, детей азиатского или испанского происхождения. Примерно в 10 % случаев отмечена СКВ у родственников больного, включая родных братьев или сестер, в том числе близнецов.

3. Перечислите диагностические критерии СКВ в детском возрасте.

Они те же, что и для взрослых. Если у больного имеются 4 или более из представленных 11 критериев, то можно говорить о СКВ.

1. Эритема на щеках.
2. Дискоидные элементы сыпи.
3. Фотосенсибилизация.
4. Изъязвление слизистой оболочки рта.
5. Артрит.
6. Серозит:
   а) плеврит *или*
   б) перикардит.
7. Поражение почек:
   а) персистирующая протеинурия (более 0,5 г/сут.) *или*
   б) цилиндрурия.
8. Неврологические расстройства:
   а) судорожные припадки *или*
   б) психозы.
9. Изменения со стороны крови:
   а) гемолитическая анемия.
   б) лейкопения.
   в) лимфопения *или*
   г) тромбоцитопения.
10. Иммунологические нарушения:
   а). LE-клетки;
   б) антитела к ДНК;
   в) Sm-антитела;
   г) ложноположительный тест на сифилис.
11. Антинуклеарные антитела.

Начало заболевания в детском возрасте протекает более тяжело, чем у взрослых; у детей чаще развивается нефрит, перикардит, гепатоспленомегалия и хорея.

4. Опишите клинические проявления СКВ.

СКВ характеризуется появлением множества различных аутоантител и полисистемным поражением. Для того, чтобы без труда вспомнить обо всех проявлениях СКВ, перечисляйте их сверху вниз, с головы до пят.

Общие симптомы: общая слабость, потеря веса, повышение температуры тела

Кожа: эритема в виде "бабочки", дискоидные очаги волчанки, различные васкулиты, алопеция, фотосенсибилизация.

Нервная система: головная боль, мигрень, психозы, хорея, судорожные припадки, поражение периферических нервов, нарушения мозгового кровообращения, поперечный миелит.

Глаза: отложения типа "ватных комочков", ретинит, эписклерит, ирит (редко).

Рот: язвы на слизистой рта.

Грудная клетка: плеврит, базилярный пневмонит, легочное кровотечение.
Сердце: перикардит, миокардит, эндокардит Либмана–Сакса.
Система органов пищеварения: гепатоспленомегалия, артериит мезентериальных сосудов, колит.
Почки: гломерулонефрит, нефротический синдром, гипертензия.
Конечности: артралгии или артриты, миалгии или миозиты, феномен Рейно, тромбофлебиты, асептические некрозы.

5. Каким образом обнаружение АНА и титр АНА влияют на диагностику и дальнейшее ведение больного, страдающего СКВ?

АНА присутствуют в сыворотке крови практически у всех детей, страдающих СКВ. Более того, отсутствие АНА, особенно при наличии симптомов заболевания, практически исключает СКВ из списка предполагаемых диагнозов. В среднем титр АНА у больных СКВ составляет 1 : 320, при обострении заболевания он может значительно повышаться. По изменению титра АНА нельзя судить об активности процесса и после установления диагноза за ним не следят.

Если окрасить клетку флюоресцирующим веществом на АНА, то для СКВ патогномоничен "ободок" свечения ядерной мембраны, хотя такой тип свечения обнаруживается редко. Более часто выявляется гомогенное свечение всего ядра, а вот "крапчатое" свечение ядра для СКВ наименее типично.

Тест на АНА очень субъективен, и разные лаборатории могут давать неодинаковые результаты титра и характера свечения. Иногда результаты исследования бывают ложноположительными. Ложноотрицательные встречаются редко, но если есть уверенность, что данный пациент страдает СКВ, необходимо повторить исследование на АНА либо в другой лаборатории, либо через некоторое время.

6. Каким образом исследование соотношения различных типов АНА влияет на диагностику и дальнейшее ведение больного, страдающего СКВ и другими ювенильными системными ЗСТ?

Отсутствие антинуклеарных антител не исключает наличия ювенильного системного ЗСТ, а выявление различных типов АНА позволит думать о каком-то конкретном заболевании. Например, антитела к ДНК и анти-Sm-антитела специфичны для СКВ, высокие титры антител к рибонуклеопротеинам характерны для смешанного заболевания соединительной ткани (СЗСТ); анти-Ro- и анти-La-антитела находят при синдроме Шегрена, хотя этот синдром часто сопровождает СКВ. Кроме того, при СКВ и лекарственной волчанке выявляются антитела к гистонам. При этом в зависимости от заболевания антитела вырабатываются к разным гистонам. Наконец, АНА практически всегда отсутствуют при системной форме ревматоидного артрита (РА, болезнь Стилла).

	АКТИВНАЯ ФАЗА СКВ	СЗСТ	ССД	CREST-СИНДРОМ	СИНДРОМ ШЕГРЕНА	РА
АНА	> 95 %	> 95 %	70–90 %	60–90 %	> 70 %	40–50 %
Антитела к ДНК	60 %	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Анти-Sm	30 %	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Анти-рибонуклеопротеиновые	30 %	> 95 %, титр > 1 : 10 000	Часто (низкий титр)	Нет	Редко (низкий титр)	Редко
Анти-центромерные	Редко	Редко	10–15 %	60–90 %	Нет	Нет
Анти-Ro (SS-A)	30 %	Редко	Редко	Нет	70 %	Редко
Анти-La (SS-B)	15 %	Редко	Редко	Нет	60 %	Редко

ССД — системная склеродермия.

7. Какие другие антитела (кроме антинуклеарных) могут помочь в диагностике системных ювенильных ЗСТ?

Антитела, реагирующие с Scl-70 обычно не исследуются в стандартном спектре АНА, хотя их находят у 15–20 % больных системным склерозом. Jo-1 и Mi-2 антитела, которые обнаруживаются у незначительной части детей, страдающих ювенильным дерматомиозитом, свидетельствуют о повышенном риске развития у них интерстициального поражения легких. Антитела к цитоплазме нейтрофилов (Ц-АНЦА или П-АНЦА) выявляются при следующих васкулитах: гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит, синдром Черджа–Страусса (аллергический гранулематозный ангиит), лейкоцитокластический ангиит и гломерулонефрит с полулуниями.

8. Какую патофизиологическую роль играют аутоантитела при СКВ?

Аутоантитела к клеткам крови и компонентам сосудистой стенки вызывают изменения со стороны крови, такие как острую гемолитическую анемию, тромбоцитопению, лейкопению и коагулопатию. Кроме того, комплексы антиген–антитело (антигеном может быть и АНА), играют важную роль в патогенезе волчаночного васкулита и нефрита. Волчаночный нефрит вызывается отложением иммунных комплексов, в которые входят компоненты системы комплемента, иммуноглобулины и ДНК поврежденных клеток клубочков. Элюционные методики и флюоресцентная микроскопия позволяют выявить высокие титры антител к ДНК в клубочках почек.

9. Опишите тактику ведения детей, страдающих СКВ.

- Общие положения:
  - консультации, обучение больных;
  - полноценный отдых;
  - меры защиты от солнечных лучей;
  - вакцинация, особенно против пневмококка;
  - защита от инфекций.
- НПВС при жалобах и симптомах, связанных с костно-мышечной системой.
- Гидроксихлорохин при кожных поражениях и как дополнение к терапии глюкокортикоидами при системном поражении.
- Глюкокортикоиды:
  - преднизолон в таблетках, 1–2 мг/кг/сут;
  - пульс-терапия метилпреднизолоном внутривенно при тяжелом течении заболевания, а затем ежемесячно в качестве поддерживающей терапии.
- Иммунодепрессанты:
  - азатиоприн, 1–2 мг/кг/сут;
  - циклофосфамид:
    - в таблетках, 1–2 мг/кг/сут;
    - внутривенно, 500–1000 мг/м^2/мес.

10. Каков патогенез неонатальной волчанки?

Неонатальная волчанка развивается при трансплацентарном переходе Ig-антител к Ro (SS-A) от матери, страдающей СКВ или синдромом Шегрена. К наиболее частым проявлениям относятся сыпь (дискоидные волчаночные очаги или кольцевидная эритема как при подострой кожной волчанке), тромбоцитопения. Обычно данные признаки сочетаются с врожденными блокадами проводящей системы сердца.

Кожные и гематологические проявления носят транзиторный характер, обычно к 2–6 мес исчезают, в то время как блокады проводящей системы сердца остаются на всю жизнь; и может потребоваться постоянная электрокардиостимуляция.

11. Проведите дифференциальную диагностику синдрома Шегрена в детском возрасте.

Синдром Шегрена характеризуется сухостью слизистых оболочек глаз (сухой кератоконъюнктивит) и рта, кариесом и паротитом. Следует провести дифференциальную диагностику с доброкачественным рецидивирующим отеком околоушной железы и СПИД. Как и у взрослых, проводится биопсия слизистой оболочки нижней губы, результаты которой помогают выявить синдром Шегрена. Как самостоятельное заболевание, синдром Шегрена в детском возрасте встречается редко и обычно сочетается с другим ЗСТ, например СКВ или смешанным ЗСТ.

12. Какая триада симптомов характерна для болезни Шенлейна–Геноха (пурпура Шенлейна–Геноха, ПШГ) в детском возрасте?

Пурпура
Схваткообразные боли в животе
Артрит

ПШГ чаще начинается весной, осенью или зимой. Средний возраст, в котором возникает заболевание — 4 года, частота заболевания у мальчиков и девочек одинакова. Примерно у 50 % детей заболеванию предшествует инфекция верхних дыхательных путей, вызванная различными микроорганизмами. У 97 % детей процесс длится 1–2 нед, проходит самостоятельно. Приблизительно у 20 % больных наблюдаются рецидивы в первый год заболевания. У 3–5 % детей наблюдается персистирующая пурпура с поражениями почек или без них. Появлению пурпуры может предшествовать появление артрита, отека, припухлости яичек и боли в животе.

13. Перечислите клинические проявления ПШГ.

ПШГ — системный васкулит. При этом заболевании могут поражаться любые органы.

	ЧАСТОТА (%) В НАЧАЛЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ЧАСТОТА (%) В ПОЗДНЕМ ПЕРИОДЕ	ПРИМЕЧАНИЯ
Пурпура	50	100	Содержание тромбоцитов в пределах нормы
Отеки	10–20	20–50	Болезненны
Артрит	25	60–85	Крупные суставы
Поражение органов пищеварения	30	85	—
Поражение почек	?	10–50	—
Поражение мочеполовой системы	?	2–35	Следует дифференцировать с коликой
Поражение легких	?	95 (по DL_{CO})	Нарушение диффузии CO_2
Кровотечения	?	Редко	Приводят к летальному исходу
Поражение ЦНС	?	Очень редко	Головная боль, энцефалит, судорожные припадки

14. Какие начальные проявления ПШГ свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе?

Мелена
Персистирующая в течение 2–3 мес сыпь

Гематурия с протеинурией 1 г/сут
Поражение почек с почечной недостаточностью, более чем 50 % случаев цилиндрурия
Частота поражений почек возрастает в 7,5 раз
Гломерулонефрит с исходом в почечную недостаточность в 15 % случаев, снижением функции почек на 50 % в течение 10 лет

15. Какое лечение показано при ПШГ?

- При артрите назначаются НПВС.
- При появлении отеков назначаются стероиды.
- Боли в животе проходят через 72 ч после применения стероидов или спонтанно.
- Лечение сопутствующей инфекции (например вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А).
- Активная терапия в отношении детей с неблагоприятными прогностическими признаками.

16. Опишите данные объективного обследования ребенка с ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ).

ЮДМ — миозит с характерными кожными высыпаниями и васкулитом. Мышечная слабость, особенно мышц проксимальных отделов конечностей (плечевого и тазового пояса, шеи), является ведущим признаком заболевания. Ребенок не может выполнить пробу Говера, он не в состоянии сидеть прямо из-за слабости мышц. Если поднять ребенка из положения лежа, то его голова будет отклоняться назад вследствие слабости мышц шеи. Веки и лицо отечны, характерны периорбитальный отек и эритема, имеющая своеобразный лиловый "гелиотропный" оттенок. Яркие эритематозные элементы сыпи, известные как папулы Готтрона, располагаются на разгибательных поверхностях межфаланговых и пястно-фаланговых, а также локтевых, коленных и голеностопных суставов. Эти элементы могут изъязвляться вследствие васкулита. Иногда появляются телеангиэктазии вокруг глаз и ногтевого ложа. Могут развиваться артралгии или артриты, иногда с отеком и контрактурами пальцев вследствие тендосиновита. При тяжелом течении ЮДМ обнаруживаются узелки — участки кальциноза. Подвижность суставов нарушается как вследствие отложения кальция в тканях сустава, так и поражения скелетных мышц.

17. Как отличить мышечную слабость при ЮДМ от мышечной слабости при других заболеваниях?

При ЮДМ преимущественно поражаются мышцы проксимальных отделов; повреждение мышц симметричное. Ребенку трудно идти вверх по лестнице и ездить на велосипеде. Некоторые приемы, описанные в предыдущем разделе (например, прием Говера), помогают отличить истинную мышечную слабость от, к примеру, слабости вследствие истощения. Вовлечение в процесс мышц неба и глотки вызывает поперхивание, кашель, возможно развитие аспирационной пневмонии. Активность мышечных ферментов в крови повышается, но не до такой степени, как при мышечных дистрофиях. Необходимо определять активности всех четырех мышечных ферментов (альдолазы, креатинкиназы, АсАТ, лактатдегидрогеназы), так как повышена может быть только одна из них. С помощью электромиографии выявляют денервацию и воспалительное поражение мышц. При биопсии мышц обнаруживают воспаление и/или некроз мышечных волокон, васкулит мелких сосудов.

18. Какие формы системного васкулита встречаются в детском возрасте?

Васкулит развивается при многих ювенильных системных ЗСТ, включая ПШГ, системную форму ЮРА и СКВ. В 5 % случаев узелковый периартериит начинается в детском возрасте и, как и у взрослых, характеризуется высыпаниями, лихорадкой, снижением веса, миозитом и подкожными узелками. Часто развиваются угрожающие жизни поражения почек, органов пищеварения, сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Васкулиты крупных сосудов, например болезнь Такаясу, в детском возрасте практически не встречаются. Гранулематоз Вегенера у детей может протекать с клиническими проявлениями, сходными с ПШГ. В развитии васкулитов у детей важную роль играют антитела к цитоплазме нейтрофилов (антитела против лизосомальных ферментов нейтрофилов), их обнаружение используется в диагностике васкулитов.

19. Перечислите пересмотренные и модифицированные критерии Джонса для диагностики ревматической лихорадки.

Большие критерии	**Малые критерии**
Кардит	Лихорадка
Полиартрит	Артралгии
Хорея	Ревматический кардит в анамнезе
Подкожные узелки	Удлинение интервала P–R
Кольцевидная эритема	Ускорение СОЭ или повышение содержания С-реактивного белка

Диагноз считают достоверным при наличии двух больших или одного большого и двух малых критериев с обязательным подтверждением предшествующей стрептококковой инфекции (повышение титра анти-О-стрептолизинов, высевание из зева β-гемолитического стрептококка группы А, недавно перенесенная скарлатина).

20. Когда проявляются основные признаки острой ревматической лихорадки?

Как правило, в острую фазу заболевания развиваются артрит и кардит, хорея обычно присоединяется позже, и она может быть единственным проявлением заболевания. Кольцевидная эритема и подкожные узелки у детей наблюдаются относительно редко.

21. 8-летний ребенок болен в течение 6 дней. У него повышенная температура, явления мигрирующего артрита, из зева высевается β-гемолитический стрептококк группы А. Данные объективного обследования сердечно-сосудистой системы в пределах нормы, на ЭКГ изменения отсутствуют. Других данных, свидетельствующих в пользу ревматической лихорадки, нет. Лабораторные исследования, включая клинический анализ крови, СОЭ, С-реактивный белок и АНА, в пределах нормы. Предложите план обследования и тактику ведения данного больного.

У ребенка только один большой и один малый критерии острой ревматической лихорадки, хотя при таких клинических проявлениях постстрептококковый артрит вероятен. Подобно артриту при ревматической лихорадке, жалобы на боль и ограничение движения в суставе часто не соответствуют данным объективного обследования. Эффект лечения салицилатами или другими НПВС отчетлив. В рассматриваемом случае нет объективных данных за поражение сердца и нет необходимости в проведении эхокардиографии, хотя это спорный вопрос.

Терапия должна включать пенициллин (для санации всех очагов резидуальной стрептококковой инфекции) и салицилаты. У отдельных пациентов через несколько

недель, когда стихают проявления артрита/артралгий, развивается кардит, который протекает обычно доброкачественно. Вообще, применение антибиотиков после первого эпизода постстрептококкового артрита не рекомендуется, несмотря на возможность развития кардита при рецидиве стрептококковой инфекции.

22. Что такое синдром Рейно?

При классическом синдроме Рейно пальцы меняют свою окраску от белого до синего и красного. Для установления диагноза достаточно наличия двух цветов. При синдроме Рейно поражаются только пальцы, кисть в целом не страдает. Большой палец вовлекается в процесс гораздо реже остальных.

23. Синдром Рейно может наблюдаться как первичное поражение (болезнь Рейно) или как синдром при других заболеваниях (феномен Рейно). Как их различить?

Признаки болезни Рейно:

женский пол;

жалобы в течение 2-х лет;

данные объективного осмотра в пределах нормы, включая капилляры ногтевого ложа. На пальцах нет язвочек/дефектов;

данные лабораторных исследований в пределах нормы; отсутствуют или представлены в низких титрах АНА, отсутствуют антитела против центромер, ядрышек или другие специфичные типы АНА.

24. Сравните встречаемость феномена Рейно и болезни Рейно у детей и взрослых.

КАТЕГОРИЯ	ДЕТИ (%)	ВЗРОСЛЫЕ (%)
Болезнь Рейно	5	70
Феномен Рейно при		
Заболеваниях, не связанных с поражением соединительной ткани	1	15
Ювенильном ревматоидном артрите (или РА)	1	7
СКВ	60	4
Склеродермии	30	3
Дерматомиозите	3	1

По: Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995.

Феномен Рейно нужно отличать от вазомоторной лабильности, которая бывает в норме, особенно у молодых девушек. Его также следует отличать от акроцианоза, редкого вазоспастического расстройства, при котором наблюдается похолодание и синюшная окраска кистей и стоп; это состояние может быть следствием вирусной инфекции.

25. Опишите формы склеродермии, которые встречаются в детском возрасте.

Склеродермия характеризуется патологически повышенным образованием коллагена, который откладывается в коже и редко во внутренних органах.

Очаговая склеродермия наиболее часто встречается в детском возрасте. Очаговая склеродермия может быть *кольцевидной*, с единичными или множественными поражениями кожи, и *линейной*, с поражением лица, лба и волосистой части головы (*сабельный удар*) или конечностей (*полосовидная*).

Диффузная склеродермия (системный склероз) может оставаться ограниченной в течение длительного времени, затем развивается поражение внутренних орга-

нов. Она иногда является элементом CREST-синдрома (кальциноз, феномен Рейно, нарушение моторики пищевода, склеродактилия и телеангиэктазии).

Фасциит с эозинофилией.

26. Какие отклонения от нормы в данных лабораторных исследований выявляются при ювенильных системных ЗСТ?

	СИСТЕМНАЯ ФОРМА ЮРА	СКВ	ЮДМ	СКЛЕРОДЕРМИЯ	ВАСКУЛИТЫ	ОРЛ
Анемия	++	+++	+	+	++	+
Лейкопения	–	+++	–	–	–	–
Тромбоцитопения	–	++	–	–	–	–
Лейкоцитоз	+++	–	+	–	+++	+
Тромбоцитоз	++	–	+	–	+	+
АНА	–	+++	+	++	–	–
Антитела к ДНК	–	+++	–	–	–	–
Ревматоидный фактор	–	++	–	+	+	–
Антистрептококковые антитела	+	–	–	–	–	+++
Гипокомплементемия	–	+++	–	–	++	–
Повышение активности ферментов печени	++	+	+	+	+	–
Повышение активности мышечных ферментов	–	+	+++	++	+	–
Отклонения в анализе мочи	+	+++	+	+	++	–

ЮРА — ювенильный ревматоидный артрит;
ЮДМ — ювенильный дерматомиозит;
ОРЛ — острая ревматическая лихорадка.
По: Cassidy J. T., Petty R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology, 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1995.

27. Каковы общие принципы лечения ювенильных форм ЗСТ?

Несмотря на то что терапия ювенильных ЗСТ специфична, существуют определенные принципы лечения этой группы заболеваний. Используются препараты, которые подавляют воспалительные и иммунные процессы. Главными направлениями их действия являются пути метаболизма арахидоновой кислоты и клетки иммунной системы организма. Основное отличие применения этих препаратов у детей, по сравнению со взрослыми,— расчет дозы на килограмм массы тела ребенка.

28. Какие противовоспалительные препараты используются для лечения детей, страдающих ювенильными ЗСТ?

НПВС. Эти препараты обладают хорошим болеутоляющим и жаропонижающим действием, но у них слабый противовоспалительный эффект. Они относительно безопасны при длительном применении. Побочные эффекты, особенно в отношении ЦНС и желудочно-кишечного тракта, у детей наблюдаются реже, чем у взрослых, и менее выражены. Пациенты по-разному могут реагировать на лечение НПВС. Это зависит от индивидуальных особенностей больного, и иногда методом проб и ошибок приходится подбирать препарат, обладающий наибольшей эффективностью и хорошей переносимостью.

Базисные антиревматические препараты. Они включают в себя противомалярийные препараты, препараты золота, пеницилламин и сульфасалазин. Гидроксихлорохин используется в лечении больных, страдающих СКВ, при лечении ЮРА. D-пеницилламин применяется в лечении склеродермии. Сульфасалазин используют

в лечении воспалительных заболеваний кишечника и спондилоартропатий. Препараты золота применяются в лечении ЮРА, но постепенно их вытесняет терапия метотрексатом.

Глюкокортикоиды. Глюкокортикоидные препараты обладают наиболее сильным противовоспалительным действием при лечении ювенильных заболеваний соединительной ткани. Однако применение рекомендуемых доз (более 2 мг/кг/сут) часто приводит к побочным эффектам. Кроме осложнений, угрожающих жизни, таких как гипертензия, повышение восприимчивости к инфекции, нарушение толерантности к глюкозе, желудочно-кишечные кровотечения и остеопороз, применение высоких доз глюкокортикоидов приводит к заметной задержке роста ребенка, что является серьезной психологической травмой. Даже с прекращением терапии ребенок часто уже не может догнать в росте своих сверстников. Кроме того, глюкокортикоиды вызывают появление косметических дефектов, включая акне, гирсутизм, ожирение и стрии, что меняет облик ребенка, тем самым влияя на его психику; особенно это касается детей подросткового возраста. Таким образом, глюкокортикоиды следует назначать в как можно меньших дозах, на как можно меньший период.

Цитотоксические или иммуносупрессивные препараты. К ним относятся азатиоприн, циклофосфамид, метотрексат и циклоспорин. Эти препараты предотвращают деление клеток или вызывают гибель быстро делящихся клеток, например клеток иммунной системы. Цитотоксические препараты обладают как противовоспалительным действием, которое проявляется немедленно, так и отсроченным по времени иммуносупрессивным эффектом. Из-за их побочного онкогенного действия и других серьезных побочных эффектов они являются препаратами выбора у детей с тяжелыми, угрожающими жизни состояниями, которые не поддаются менее агрессивному лечению. Однако хорошие результаты лечения и относительная безопасность применения некоторых лекарственных веществ из этой группы (метотрексата) и эффективность их использования вместе со стероидами — веский аргумент для их применения на ранних стадиях заболевания.

29. Используются ли в лечении детей, страдающих ЗСТ, модуляторы иммунного ответа?

Сейчас очень много препаратов находятся в стадии клинических испытаний. Главным модулятором иммунного ответа на сегодняшний день является иммуноглобулин для внутривенного введения. Этот препарат показал свою эффективность пока при одном воспалительном заболевании — при болезни Кавасаки. Сейчас пытаются его использовать и при других ювенильных системных ЗСТ. Механизм действия его до конца не ясен; возможно, он включает в себя борьбу с этиологическим инфекционным агентом; также препарат содержит антитела к медиаторам воспаления. Иммуноглобулин — это препарат крови, поэтому необходимо учитывать возможность трансмиссионной передачи инфекции. Что касается побочных эффектов, то длительно сохраняющиеся встречаются редко, а с быстро проходящими (включая лихорадку, головную боль и боли в мышцах во время инфузии препарата) без труда можно справиться.

Избранная литература

American College of Rheumatology: Criteria for the classification of vasculitis. Arthritis Rheum., 33: 1065, 1990.

Ansell B. M., Rudge S., Schaller J. G. Color Atlas of Pediatric Rheumatology. St. Louis, Mosby, 1992.

Cassidy J. T., Walker S. E., Soderstrom S. J. et al. Diagnostic significance of antibody to native deoxyribonucleic acid in children with juvenile rheumatoid arthritis and connective tissue diseases. J. Pediatr. 93: 416, 1978.

Hagge W. W., Burke E. C., Stickler G. B. Treatment of systemic lupus erythematosus complicated by nephritis in children. Pediatrics, 40: 822, 1967.

Kallenberg C. G. M. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. Rheum. Dis. Clinics North Am., 16: 11, 1990.

Lehman T. J., Hanson V., Zvaifler N. et al. Antibodies to nonhistone nuclear antigens and antilymphocyte antibodies among children and adults with systemic lupus erythematosus and their relatives. J. Rheumatol., 11: 644, 1984.

Meislin A. G., Rothfield N. J. Systemic lupus erythematosus in childhood. Pediatrics, 42: 37, 1968.

Pope R. M. Rheumatic fever in the 1980's. Bull. Rheum. Dis., 38(3): 1, 1989.

Schumacher H. R. Jr. (ed.) Primer on the Rheumatic Diseases, 9th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1988.

Singsen B. H. Scleroderma in childhood. Pediatr. Rheum., 33: 1119, 1986.

Singsen B. H., Kornreich H. K., Koster-King K. et al. Mixed connective tissue disease in children. Arthritis Rheum., 20: 355, 1977.

Stollerman C. H., Markowitz M., Taranta A. et al. Jone's criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. Circulation, 32: 664, 1965.

Suarez-Almazor M. E., Catoggio L. J., Maldonado-Cocco J. A. et al. Juvenile progressive systemic sclerosis: Clinical and serologic findings. Arthritis Rheum. 28: 699, 1985.

Tan E. M. Antinuclear antibodies: Diagnostic marker for autoimmune diseases and probes for cell biology. Adv. Immunol., 44: 93, 1989.

Tan E. M., Cohen A. S., Fries J. F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 25: 1127, 1982.

ГЛАВА 75. БОЛЕЗНЬ КАВАСАКИ

Roger Hollister, M.D.

1. Перечислите диагностические критерии болезни Кавасаки.

1. Лихорадка, обычно высокая, продолжающаяся более 5 дней подряд, резистентная к лечению антибиотиками.

2. Сухой конъюнктивит, часто тяжелой степени.

3. Образование трещин на губах и в углах рта, воспаление слизистых оболочек; “малиновый язык”.

4. Увеличение шейных лимфоузлов.

5. Полиморфная сыпь на теле и конечностях.

6. Эритема ладоней и стоп с нарастанием отека и последующим шелушением.

Для установления диагноза необходимо выявление пяти или четырех из шести приведенных критериев, если эхокардиографически выявляется расширение коронарных артерий.

2. Какие осложнения могут возникнуть в острой фазе заболевания?

Сердечно-сосудистые — миокардит, перикардит, артерииты со склонностью к образованию аневризм примерно у 20 % больных.

Артриты — быстро разрешаются, могут поражаться мелкие суставы кистей и стоп.

Увеиты — острые, передние.

Водянка желчного пузыря — вызывает боль в животе и желтуху.

Гастроинтестинальные осложнения — тошнота и диарея.

3. Существует ли специфичное для болезни Кавасаки исследование?

Нет. Результаты лабораторных анализов показывают наличие острого воспаления. Однако неуклонное повышение количества тромбоцитов, часто до уровня тромбоцитоза ($> 10^6/мм^3$), специфично для этого заболевания и не наблюдается при многих других случаях лихорадки неясной этиологии.

4. Назовите три эпидемиологических фактора, ухудшающих прогноз при болезни Кавасаки.

Мужской пол, возраст до одного года, восточная национальность.

5. С каким заболеванием следует дифференцировать болезнь Кавасаки?

У **скарлатины** много похожих симптомов: лихорадка, конъюнктивит, поражение слизистых оболочек и шелушащиеся элементы кожных высыпаний. Некоторые авторы рекомендуют исключить скарлатину путем исследований на стрептококковую инфекцию, прежде чем выставлять диагноз болезни Кавасаки.

6. Расскажите об эпидемиологии болезни Кавасаки.

- Это заболевание детей младшего возраста:
  - пик заболеваемости 9–12 мес;
  - 50 % случаев составляют дети младше 2 лет;
  - 80 % случаев составляют дети младше 4 лет.
- В 1–2 % случаев есть риск развития заболевания у братьев и сестер больного.
- В 3 % случаев происходит рецидив заболевания.
- Заболеваемость детей носит цикличный характер, каждые 2–3 года наступает пик заболеваемости.

7. Какие жалобы и данные объективного обследования в острой фазе болезни Кавасаки свидетельствуют о поражении сердечно-сосудистой системы?

Понятно, что у маленького, еще не говорящего ребенка, трудно заподозрить грудную жабу. Симптомы, помогающие ее выявить, включают беспокойство, бледность кожных покровов, слабый пульс, боль в животе, рвоту. Ритм галопа с третьим сердечным тоном выслушивается в 70 % случаев. Шум трения, свидетельствующий о перикардите, встречается реже. Перикардиту часто сопутствуют аневризмы коронарных артерий. Если у ребенка пальпируется аневризма аксиллярной артерии, то это явный признак наличия аневризм и коронарных артерий.

8. Какие исследования необходимы для оценки степени поражения сердца?

На электрокардиограмме выявляются изменения сегмента ST, свидетельствующие о миокардите или перикардите. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки может быть обнаружена кардиомегалия. Однако самым ценным методом для оценки функции миокарда, клапанной регургитации (редко) и расширения коронарных артерий (часто) вплоть до образования аневризм (в 20 % случаев) является эхокардиография.

9. Кроме того, что выражение “гигантские” аневризмы коронарных сосудов звучит скверно, какое значение имеет обнаружение расширения артерий более 8 мм на эхокардиографии?

“Гигантские” аневризмы коронарных сосудов являются предпосылкой к образованию в них тромбов, но со временем склонны к обратному развитию. Их наличие требует очень тщательного наблюдения и длительной антикоагулянтной терапии.

10. Что происходит с аневризмами в дальнейшем?

Они образуются в первые 2 нед заболевания у 20 % больных, далее большая часть расширений сосудов подвергается обратному развитию, так что через год они обнаруживаются при эхокардиографии только у 2 % больных. В острой фазе заболевания следует назначать антикоагулянтную терапию аспирином в большой дозе (80–100 мг/кг/сут), разделенной на три приема. В периоде реконвалесценции дозу аспирина снижают (10 мг/кг/сут) на один прием, до полного обратного развития аневризм.

11. Существует ли эффективное лечение болезни Кавасаки?

При мультицентровом двойном слепом с использованием плацебо исследовании были получены убедительные доказательства того, что применение иммуноглобулина для внутривенного введения в первые 10 дней заболевания является методом выбора при болезни Кавасаки. Его использование сопровождается стиханием острых симптомов, предотвращается и образование аневризм коронарных сосудов. Часто снижение температуры, регрессия высыпаний и уменьшение общей интоксикации начинается уже через 12 ч после введения иммуноглобулина.

12. Насколько эффективно лечение внутривенным введением иммуноглобулина для профилактики образования аневризм коронарных артерий?

	% АНЕВРИЗМ В ПЕРВЫЕ 14 ДНЕЙ	% АНЕВРИЗМ ЧЕРЕЗ 30 МЕСЯЦЕВ
Ацетилсалициловая кислота	23	11
Ацетилсалициловая кислота и иммуноглобулин в/в	8	2

13. Какие дозы иммуноглобулина применяются?

Однократное введение иммуноглобулина в дозе 2 мг/кг веса столь же эффективно, как и различные ранее предлагавшиеся схемы с использованием разных доз препарата (эффективность оценивалась по уменьшению острой симптоматики и предотвращению появления аневризм).

14. Лечение иммуноглобулином очень дорогостоящее. Насколько экономически выгодно проводить его всем пациентам с болезнью Кавасаки?

Это выгодно. Классен (Klassen) показал, что затраты на лечение больных в остром периоде болезни Кавасаки и на длительную терапию ее осложнений (аневризмы, тромбозы и др.) уменьшаются при однократном введении иммуноглобулина в дозе 2 мг/кг веса.

15. Какие побочные эффекты могут возникнуть при введении иммуноглобулина?

Побочные эффекты проходят быстро. Могут развиваться лихорадка, мышечные боли, головная боль и, редко, асептический менингит. Выраженность и частота побочных эффектов уменьшаются при медленном введении препарата. К счастью, кро-

ме опасностей, связанных с применением любых препаратов крови, у иммуноглобулина нет стойкого побочного действия.

16. Чем можно объяснить положительный эффект применения иммуноглобулина при болезни Кавасаки?

Препарат иммуноглобулина готовят из сыворотки крови 10 000 доноров. При исследовании содержания антител в этом препарате выяснилось, что в нем присутствуют в очень высоких титрах антистафилококковые, антистрептококковые антитела и антитела против токсинов, вызывающих синдром токсического шока. Многие из проявлений болезни Кавасаки (лихорадка, сыпь и др.) сходны с таковыми при заболеваниях, вызываемых токсинами.

Избранная литература

Dajani A. S., Taubert K. A., Takaheshi M. et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Circulation, 89: 916–922, 1994.

Klassen T. P., Rowe P. C., Gafri A. Economic evaluation of intravenous immune globulin therapy for Kawasaki sydrome. J. Pediatr., 122: 538–542, 1993.

Newburger J. W., Takahashi M., Burns J. C. et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gammaglobulin. N. Engl. J. Med., 315: 341–347, 1986.

Rauch A., Hurwitz E. Centers for Disease Control case definition for Kawasaki syndrome. Pediatr. Infect. Dis., 4: 702–703, 1985.

Rosenfeld E. A., Sheelman S., Corydon K. E. et al. Comparative safety and efficacy of two immune globulin products in Kawasaki disease. J. Pediatr., 126: 1000–1003, 1994.

XIV. Различные (недифференцированные) ревматические синдромы

Страдание — это страна, путь в которую поучительнее, чем турне по Европе, и это путешествие в одиночку, без спутников.
Фланнери О'Коннор (1925–1963)

ГЛАВА 76. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ДРУГИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МИОПАТИИ

Ramon A. Arroyo, M.D.

1. Что такое метаболические миопатии?

Метаболические миопатии — заболевания, которые возникают как проявления сопутствующих нарушений метаболизма мышечного гликогена, липидов или аденозинтрифосфата (АТФ). Эти состояния следует рассматривать при проведении дифференциальной диагностики у больных со слабостью мышц конечностей, миоглобинурией или снижением толерантности к физическим нагрузкам, и как результат — усталостью, миалгиями или судорогами.

2. Какие заболевания считаются первичными метаболическими миопатиями?

Нарушения метаболизма мышечного гликогена

Дефицит кислой мальтазы (болезнь Помпе)
Дефицит ветвящего фермента (болезнь Андерсена [Andersen])
Дефицит деветвящего фермента (болезнь Кори–Форбса [Cori–Forbes])
Дефицит киназы фосфорилазы b
Дефицит миофосфорилазы (болезнь Мак-Ардля [McArdle])
Дефицит фосфофруктокиназы (болезнь Таури [Tauri])
Дефицит фосфоглицераткиназы
Дефицит фосфоглицеромутазы
Дефицит лактатдегидрогеназы

Нарушения метаболизма липидов в мышцах

Дефицит карнитина (первичный или вторичный)
Дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы (КПТ)
Дефицит ацетил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот

Митохондриальные миопатии (диагностированы у взрослых)

Дефицит ферментов β-окисления
Дефицит НАДН-KoQ-редуктазы
Дефицит цитохрома b
Дефицит цитохрома bc1
Дефицит митохондриальной АТФ

Расстройства метаболизма пуринов

Дефицит миоаденилдезаминазы (МАДА)

3. Что является вторичными причинами метаболических миопатий?

Эндокринные миопатии

- Акромегалия
- Гипер- и гипотиреоз
- Гиперпаратиреоз
- Болезни Кушинга и Аддисона
- Гиперальдостеронизм
- Карциноидный синдром

Метаболические и алиментарные миопатии

- Уремия
- Печеночная недостаточность
- Периодический паралич
- Дефицит витаминов D и E
- Синдром мальабсорбции

Электролитные расстройства

- Повышенное или сниженное содержание натрия, калия или кальция
- Гипофосфатемия
- Гипомагниемия

4. Что является источником энергии для мышечного сокращения?

Гидролиз АТФ. Внутриклеточная концентрация АТФ поддерживается активностью таких ферментов, как креатинкиназа, аденилатциклаза и миоаденилатдезаминаза. Энергия, которая запасается в связях АТФ и расходуется при мышечном сокращении, высвобождается в промежуточном метаболизме углеводов и жиров при гликолизе, в цикле Кребса, в реакциях β-окисления и окислительного фосфорилирования.

5. Как АТФ обеспечивает энергию для мышечного сокращения?

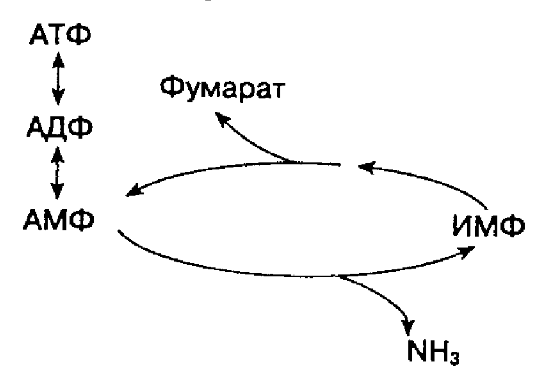
Непосредственный источник энергии для скелетных мышц во время их работы — это органические вещества, содержащие макроэргические фосфаты, такие как АТФ и креатинфосфат. Креатинфосфокиназа (КФК) участвует в поддержании внутриклеточной концентрации АТФ и в реакции обратимого трансфосфорилирования креатина и адениловых нуклеотидов, модулируя изменения концентрации АТФ в клетке. В покое, когда АТФ много, конечный фосфатный остаток от АТФ переносится к креатину (К), образуя креатинфосфат (КФ) и аденозиндифосфат (АДФ). Реакция катализируется креатинфосфокиназой. КФ служит "резервуаром" макроэргических фосфатов. С увеличением мышечной активности и расходованием АТФ, КФК переносит фосфатный остаток от КФ к АДФ, быстро восстанавливая до нормального уровень АТФ. Запасы КФ позволяют восстановить АДФ до АТФ только в течение нескольких минут физической нагрузки.

Таким образом, креатинфосфокиназа, креатин и креатинфосфат — челночный механизм транспорта энергии между митохондрией, где происходит регенерация АТФ путем окислительного метаболизма (цикл Кребса и цепь дыхательных ферментов), и миофибриллами, где АТФ потребляется во время мышечного сокращения и расслабления.

Митохондрия
Миофибриллы
АТФ → АТФ
АДФ ← АДФ
КФК
К ← К
КФ → КФ
КФК
АТФ
АДФ
АТФ-аза

6. Что такое цикл пуриновых нуклеотидов?

Как только примерно 50 % креатинфосфата оказывается израсходовано при физической нагрузке, концентрация АТФ в мышце начинает снижаться, и тогда активируется цикл пуриновых нуклеотидов. Во время работы АТФ гидролизуется до АДФ с помощью АТФ-азы, а затем превращается в аденозинмонофосфат (АМФ) аденилаткиназой; и АМФ накапливается. Первый шаг цикла пуриновых нуклеотидов — это реакция превращения АМФ в инозинмонофосфат (ИМФ) с освобождением аммиака (NH_3) под действием фермента миоаденилатдезаминазы. ИМФ и ион аммония стимулируют гликолитическую активность для выработки большего количества энергии. С падением концентрации АТФ уровень ИМФ повышается до тех пор, пока не снизится мышечная активность и не начнется восстановление. В это время происходит окисление ИМФ с образованием АМФ и отщеплением фумарата. Фумарат превращается в малат, который вступает в цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса) в митохондрии, где и происходит регенерация АТФ в реакциях окислительного фосфорилирования.

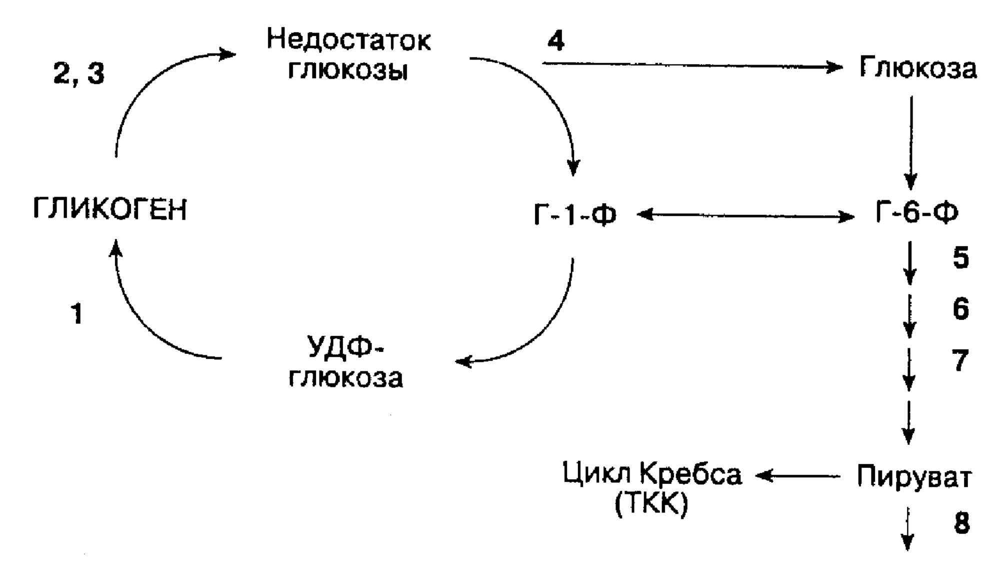


7. Какова роль метаболизма углеводов во время мышечной работы?

Гликоген, главная депонируемая форма углеводов, также является и главным источником АТФ при физической активности короткой продолжительности и большой интенсивности или в анаэробных условиях.

Гликоген мобилизуется из депо и превращается в глюкозо-6-фосфат в процессе гликогенолиза, который запускается ферментом миофосфорилазой.

Глюкоза и глюкозо-6-фосфат проходят ряд гликолитических реакций и превращаются в пируват. В аэробных условиях пируват вступает в цикл Кребса и расщеп-

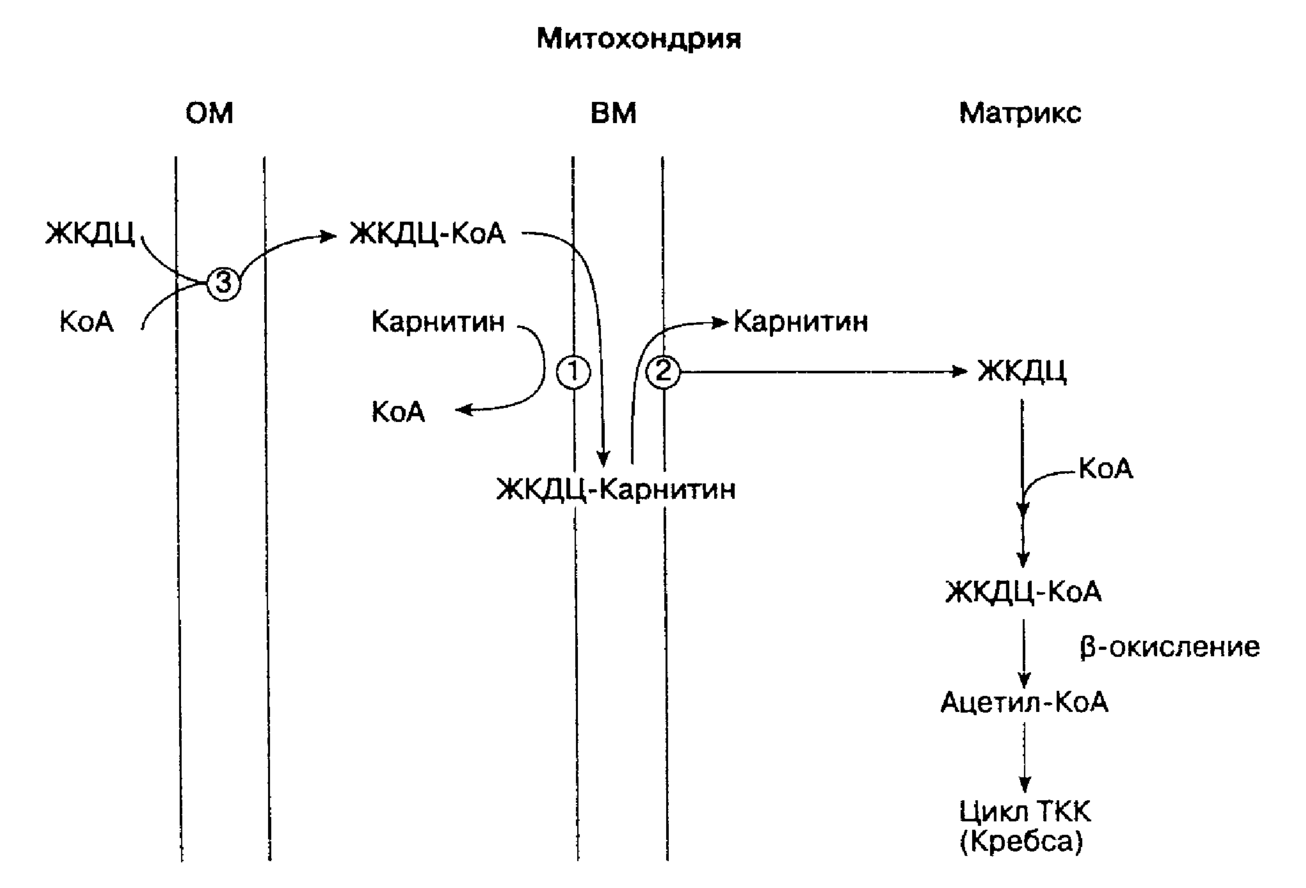


Ферменты: 1 — ветвящий фермент; 2 — киназа фосфорилазы b; 3 — миофосфорилаза; 4 — деветвящий фермент; 5 — фосфофруктокиназа; 6 — фосфоглицераткиназа; 7 — фосфоглицеромутаза; 8 — лактатдегидрогеназа; 9 — [не показана] кислая мальтаза, которая освобождает глюкозу из гликогена и мальтозы в лизосомах

ляется на диоксид углерода и воду. При аэробном метаболизме одной молекулы глюкозы достаточно для регенерации 38 молекул АТФ. Однако при анаэробном расщеплении пируват преобразуется в лактат и не входит в цикл Кребса. В этих условиях из одной молекулы глюкозы образуется только 2 молекулы АТФ. Анаэробный гликогенолиз способен обеспечивать мышцу энергией только несколько минут, затем развивается утомление, в то время как при аэробном метаболизме значительные запасы гликогена способны питать мышцу энергией более 90 мин. В настоящее время описано 9 врожденных дефектов биохимии гликогена, сказывающихся на функции мышц.

8. Какова роль липидного обмена во время мышечной работы?

Липиды в виде жирных кислот (ЖК) являются основным субстратом для выработки энергии (АТФ) во время голодания в покое, а также при двигательной активности низкой интенсивности и большой длительности. Жирные кислоты с длинной углеродной цепью (ЖКДЦ) транспортируются кровью в связанном с альбумином состоянии из жировой ткани. Они и жирные кислоты со средней (ЖКСЦ) и короткой (ЖКМЦ) углеродной цепью проходят через эндотелиальный барьер и проникают в мышечную клетку (волокно), где либо накапливаются, либо вступают в реакции синтеза компонентов клеточных мембран, либо участвуют в реакциях выработки энергии. В последнем случае ЖК должны попасть в митохондрии. ЖКДЦ, чтобы проникнуть в матрикс митохондрий, соединяются с карнитином. Соединение ЖКДЦ и карнитина и его распад происходят под действием ферментов карнитинпальмитоилтрансферазы I и карнитинпальмитоилтрансферазы II (соответственно 1 и 2 на рисунке), которые находятся на внутренней митохондриальной мембране. В митохондрии ЖК превращаются в соответствующий коэнзим А-эфиры и последовательно укорачиваются в реакциях β-окисления. В результате высвобождается ацетил-КоА,



НМ — наружная мембрана; ВМ — внутренняя мембрана; 3 — ацетил-КоА-синтетаза

участвующий в ЦТК. Из каждой молекулы ЖК (пальмитата) получается 131 молекула АТФ. В настоящее время у больных с нарушенной функцией мышц описаны синдромы дефицита карнитина, карнитинпальмитоилтрансферазы и ацетил-КоА-синтетазы.

9. Как клинически проявляются нарушения метаболизма гликогена и глюкозы?

Люди с болезнями накопления гликогена чувствуют себя хорошо в состоянии покоя и при слабой физической нагрузке, так как в этих условиях главным источником энергии являются свободные жирные кислоты. Если уровень физической нагрузки достигает анаэробных условий, ферментный блок препятствует утилизации углеводов для получения из них энергии. Обычно больные через несколько минут после начала физических упражнений жалуются на усталость. Если продолжается увеличение нагрузки, то у них начинают болеть мышцы и может развиться стойкая болезненная контрактура. В результате не исключено развитие тяжелого повреждения мышц. При распространенном повреждении появляется миоглобинурия, иногда значительная, которая приводит к поражению функции почек.

10. Все ли нарушения метаболизма гликогена и глюкозы протекают клинически одинаково?

Нет, даже несмотря на то что они имеют общий симптом — снижение толерантности к физической нагрузке — проявления дефицита разных ферментов неодинаковы.

11. Опишите клинические проявления дефицита миофосфорилазы (болезнь Мак-Ардля).

Миофосфорилаза расщепляет гликоген до глюкозо-1-фосфата и таким образом участвует в выработке энергии для мышц. Основные проявления этого дефицита — снижение толерантности к физической нагрузке, слабость, боли в мышцах и усталость. Степень снижения толерантности к физической нагрузке варьируется. Симптомы болезни возникают при короткой нагрузке высокой интенсивности или работе, требующей меньших усилий, но большей продолжительности. Эти явления всегда исчезают в покое. В обычной жизни в покое пациенты чувствуют себя хорошо и снижают свою физическую активность до уровня, при котором не возникают симптомы. Некоторые описывают феномен "второго дыхания": они прекращают упражнения при возникновении вышеописанных симптомов, а после короткого отдыха могут возобновить физическую нагрузку с большей интенсивностью. По неизвестной причине (возможно в связи с наличием фетальных изоферментов) тяжелые судороги мышц и миоглобинурия встречаются редко до наступления подросткового возраста. Обычно отмечается повышенная концентрация креатинфосфокиназы.

12. Как клинически проявляются дефициты ветвящего и деветвящего ферментов (болезни Андерсена и Кори–Форбса)?

Дефицит ветвящего фермента (превращает УДФ-глюкозу в гликоген) проявляется в форме тяжелой печеночной недостаточности с гипотонией, кардиомиопатии, контрактурами или снижением толерантности к физической нагрузке. При дефиците деветвящего фермента (расщепляющего низкомолекулярные декстраны до глюкозо-1-фосфата) обнаруживают накопления низкомолекулярных декстранов в мышцах, печени и в клетках крови. Болезнь приводит к гепатомегалии, гипогликемии (натощак) и нарушению физического развития в детстве. Однако первым появлением ее может быть медленно прогрессирующая мышечная слабость, начинающаяся после 20-летнего возраста.

13. Как проявляется дефицит фосфофруктокиназы (болезнь Таури)?

Клинические проявления дефицита фосфофруктокиназы (превращает фруктозо-6-фосфат в фруктозо-1,6-фосфат) такие же, как и при болезни Мак-Ардля. Феномен "второго дыхания" наблюдается реже, а снижение толерантности к физической нагрузке сочетается с тошнотой и рвотой. Примерно у $\frac{1}{3}$ больных развивается миоглобинурия, у большинства активность креатинфосфокиназы в покое повышена, также отмечается гемолитическая анемия.

14. Как проявляется дефицит мальтазы?

Кислая мальтаза расщепляет в лизосомах олигосахарид мальтозу и гликоген до глюкозы. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному пути и выражается тремя различными синдромами.

1. Младенческая форма начинается сразу после рождения и проявляется мышечной слабостью, гипотонией, застойной сердечной недостаточностью. Болезнь быстро прогрессирует и приводит к смерти в течение первых 2 лет жизни.
2. Вторая форма распознается в раннем детстве, сопровождается слабостью мышц конечностей. Смерть наступает в возрасте до 30 лет в результате дыхательных расстройств.
3. Взрослая форма проявляется в 3–4-й декаде жизни в виде безболезненной слабости мышц пояса верхних и нижних конечностей. Поражается и дыхательная мускулатура. Часто эта форма может быть ошибочно принята за полимиозит. Однако мышечная биопсия позволяет поставить точный диагноз. Отмечаются мышечные волокна с вакуолями, заполненными ШИК-положительным материалом, с выраженной активностью кислой фосфатазы.

15. Как проявляются нарушения липидного обмена клинически?

Большое число неврологических заболеваний (в основном центральной нервной системы) связано с нарушениями обмена жиров. Некоторые из них представляют собой изолированное снижение переносимости физических нагрузок. Нарушения метаболизма ЖК с целью выработки энергии ведут к болезням накопления липидов, которые патологоанатомически проявляются в виде скоплений большого количества липидных капель между миофибриллами. Дефицит карнитина и карнитинпальмитоилтрансферазы — классические примеры.

16. Что такое синдром дефицита карнитина?

Этот миопатический синдром определяется как прогрессирующая мышечная слабость, которая, за небольшими исключениями, проявляется в детстве. Отмечается слабость пояса конечностей, но также поражается мускулатура лица и глотки. Наличие миалгий, миоглобинурии, кардиомиопатии менее характерно. У половины и более пациентов отмечается высокая активность КФК, и почти у всех — характерные для миопатии изменения электромиограммы (ЭМГ). Диагноз ставится после биохимического анализа мышечной ткани.

17. Как это заболевание лечится?

Лечение включает прием L-карнитина как пищевой добавки, хотя эффект вариабелен, потребление богатой углеводами и ЖКСЦ пищи, кроме того следует избегать голодания. Во время обострения терапия направлена на предупреждение гипогликемии и коррекцию развивающихся нарушений электролитного и кислотно-основного баланса. Доза L-карнитина для детей 100 мг/кг/сут, для взрослых 2–4 г, дробно.

Правовращающий изомер карнитина не используется из-за его неэффективности; кроме того он способен вызывать мышечную слабость. Некоторым пациентам помогают кортикостероидные средства и пропранолол.

18. Что такое синдром недостатка карнитинпальмитоилтрансферазы (КПТ)?

Дефицит КПТ — это заболевание, наследуемое аутосомно-рецессивно, для которого характерны приступы миалгии при физической нагрузке и миоглобинурия. Пациенты, большинство из которых мужчины, без труда выполняют непродолжительную напряженную работу. Если же требуются длительные усилия, особенно на фоне голодания (организм зависит от обмена ЖК как источника энергии), то как и при расстройствах метаболизма гликогена появляются мышечная боль, усталость, миоглобинурия. Диагноз подтверждается измерением активности КПТ при биопсии мышцы.

Лечение состоит в тренировке мышц. Если избегать длительных и напряженных нагрузок, голодания, это поможет предотвратить развитие приступов болезни. Миоглобинурия должна соответствующим образом оцениваться и лечиться. Интересно, что степень поражения почек при миоглобинурии не зависит от количества миоглобина в моче.

19. Как дифференцировать дефицит КПТ от болезней накопления гликогена?

- Больные с дефицитом КПТ не жалуются на тяжелые судороги мышц, и мышечная слабость и ригидность для них редкость.
- Активность КФК обычно нормальная; исключение — момент приступа и длительное голодание.
- Содержание лактата в сыворотке крови увеличивается по мере возрастания физической нагрузки.
- ЭМГ нормальная; исключение — период обострения.

20. Что такое митохондриальные миопатии?

Это клинически и биохимически разнородная группа заболеваний, при которых имеются изменения в числе, размерах и морфологической структуре митохондрий. Наиболее типично образование **зазубренных красных волокон.** Это кажущиеся искривленными волокна, содержащие на периферии и между миофибриллами большие скопления патологических митохондрий. Скопления имеют красный цвет при модифицированной окраске по Гомори.

Синдромы, связанные с патологией митохондрий, проявляются по-разному, в том числе и как полисистемные заболевания с вовлечением ЦНС, сердца, скелетной мускулатуры. Для последних характерны прогрессирующая слабость проксимальных мышц, наружная офтальмоплегия, непереносимость физической нагрузки и выраженная общая слабость.

21. Существуют ли заболевания, кроме подагры, которые вызваны нарушениями обмена пуринов?

Да. Миоаденилатдезаминаза (МАДА) — это изофермент, обнаруживаемый только в скелетной мускулатуре. Он осуществляет необратимое дезаминирование АМФ до ИМФ и играет важную роль в цикле пуриновых нуклеотидов. Больные с дефицитом МАДА жалуются на плохую переносимость физических нагрузок, судороги мышц после напряжения и миалгии. Дефицит МАДА, возможно,— наиболее частое нарушение метаболизма в мышцах, однако точная взаимосвязь между клиническими

симптомами и дефицитом МАДА не доказана. АТФ быстро потребляется во время физической нагрузки у этих пациентов, и время его восстановления до нормальной концентрации увеличено. Имеет место повышение концентрации лактата, но соответствующее повышение концентрации аммония не происходит. Активность креатинфосфокиназы и альдолазы обычно в норме, как и данные ЭМГ и биопсии мышц. Дефицит МАДА определяется гистохимически.

22. Как обследовать пациента с подозрением на нарушение метаболизма мышечной ткани?

Обследование начинается со скрупулезного сбора анамнеза и тщательного физикального осмотра. Диагностика метаболических миопатий сложна, поскольку пациенты в покое не имеют жалоб и патологических клинических проявлений. Наиболее существенные жалобы — на тяжелые продолжительные судороги мышц и мочу цвета красного вина, что говорит о миоглобинурии. Клинические данные могут быть практически нормальными, и только в тяжелых случаях наблюдается симметричная слабость проксимальных мышц. Важно выявить и другие синдромы, сочетающиеся с мышечной слабостью, особенно неврологического характера.

23. Как диагностировать метаболические миопатии?

После сбора анамнеза и осмотра, если жалобы пациента указывают на возможность миопатии, необходимо провести электродиагностические исследования и определить активность мышечных ферментов. Может наблюдаться повышение активности КФК, альдолазы, аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) или лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Наиболее чувствителен тест на КФК. Активность ферментов обычно повышена у больных с гликогенозами, но нормальная при дефиците КПТ и МАДА.

На ЭМГ отмечаются изменения, характерные для миопатии. Кроме того, ЭМГ необходима для выбора места для биопсии мышц на противоположной стороне тела. Повышенные активности мышечных ферментов и изменения на ЭМГ изменчивы и не позволяют провести точную диагностику. Измерение содержания лактата и аммония в венозной крови до и после ишемического теста на предплечье помогает в диагностике дефицита МАДА и всех миопатических форм гликогенозов, за исключением дефицита кислой мальтазы. Положительный результат должен быть подтвержден данными биопсии ткани, которая имеет наибольшую диагностическую ценность у больных с метаболическим миопатиями.

24. Что такое ишемический тест на предплечье? Как он проводится?

Ишемический тест на предплечье позволяет диагностировать дефицит миофосфорилазы или нарушения в каскаде реакций гликолиза и гликогенолиза у пациентов из группы риска. Тест выявляет отсутствие этих ферментов и, следовательно, аномальный обмен. В ишемических или анаэробных условиях, при физической нагрузке мышечная ткань при расщеплении гликогена вырабатывает лактат. Кроме того, значительно увеличиваются концентрации аммония, инозина и гипоксантинов. Тест проводится следующим образом:

1. Из вены предплечья забирают кровь для определения исходных концентраций аммония и лактата. Предпочтительно использовать жгут при заборе крови.

2. Манжета сфигмоманометра помещается на плечо и раздувается до давления на 20 мм рт. ст. выше систолического артериального давления. Затем пациент сжимает теннисный мяч или подобный предмет с частотой одно сжатие в 2 с в течение 90 с.

3. Через 90 с манжету ослабляют и производят повторные заборы крови на 1, 3, 5 и 10 с. У здоровых людей происходит увеличение концентрации аммония и лактата по крайней мере в три раза. Единственная возможная причина ложноположительного результата (уровни и аммония и лактата не изменяются) — недостаточная нагрузка на мышцы во время теста. Если содержание лактата осталось прежним, а аммония — увеличилось, то можно предполагать наличие болезни Мак-Ардля.

25. Почему биопсия мышц — наиболее важный способ диагностики метаболических миопатий?

Биопсия мышц — рутинный гистологический, гистохимический и ультрамикроскопический (электронная микроскопия) анализ, который помогает в диагностике метаболических миопатий прежде всего потому, что выявляет другие состояния, вызывающие дисфункцию мышц, а также позволяет определить конкретный дефектный фермент. Однако она должна проводиться как заключительный этап диагностики и только после того, как будет установлен предварительный диагноз.

Наиболее важные гистохимические исследования приведены в таблице.

ОКРАСКА	ЗАБОЛЕВАНИЕ
ШИК-реакция	Болезни накопления гликогена (гликогенозы)
Судан или Oil red O	Болезни накопления липидов
Гомори	Митохондриальная миопатия
Окраска на КФ	Дефицит кислой мальтазы
Гистохимические препараты для специфических ферментов	Миофосфорилаза, фосфофруктокиназа, лактатдегидрогеназа, цитохромы, МАДА

26. Опишите простые мышечные дистрофии, которые можно ошибочно принять за полимиозит взрослых и детей.

Дистрофия Дюшена. Сцепленное с Х-хромосомой заболевание. Первый симптом — слабость мышц верхних и нижних конечностей — появляется в возрасте 5 лет. Отмечается повышение активности КФК, на ЭМГ — признаки миопатии, при мышечной биопсии находят жировые отложения и иногда — признаки воспаления. Псевдогипертрофия икроножных мышц. К 11 годам жизни больной не может самостоятельно ходить, а к 20 умирает от дыхательной недостаточности. Аномальный ген заключен в Х-хромосоме и отвечает за синтез белка мембраны миоцита (дистрофина) (?).

Дистрофия Беккера. Сцепленное с Х-хромосомой заболевание. Похоже клинически на дистрофию Дюшена, но протекает легче: больной может передвигаться до возраста 16 лет.

Фациально-плечелопаточная дистрофия. Аутосомно-доминантное заболевание. Характерны разнообразные клинические проявления, начало — от подросткового периода до средних лет. Отмечают слабость мышц лица, мышц плеча и верхних конечностей. Нижние конечности поражаются реже. Активность КФК повышена более чем в 5 раз. При биопсии мышц — признаки воспаления.

Дистрофия мышц конечностей. Аутосомно-рецессивное заболевание. Прогрессирующая слабость пояса верхних и нижних конечностей начинается во второй-четвертой декаде жизни. Лицевая мускулатура не поражается. Эта дистрофия очень часто ошибочно диагностируется как полимиозит взрослых.

Миотонические дистрофии. Аутосомно-доминантное заболевание. Отмечается слабость лицевой мускулатуры и дистальных мышц конечностей, птоз, системные проявления (облысение, катаракта, кардиореспираторные расстройства, нарушения

функции желудочно-кишечного тракта. Характерные симптомы: задержка расслабления мышц и их тугоподвижность (миотония), неспособность раскрыть ладонь после рукопожатия и миотоническое сгибание большого пальца руки при поколачивании молоточком по тенору. На ЭМГ отмечают выраженную вставочную активность, при сокращении мышц звук "пикирующего бомбардировщика". При биопсии кольцевые миофибриллы выявляются в 70 % случаев.

Избранная литература

Martin A., Haller R., Barohn R. Metabolic myopathies. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 552–558, 1994.

Plotz P. H., Leff R. L., Miller F. W. Inflammatory and metabolic myopathies. In: Schumacher H. R. Jr (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 127–131.

Wortmann R. L. Metabolic diseases of muscle. In: McCarty D. J., Koopman W. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 1895–1912.

Zeviani M., Amati P., Savoia A. Mitochondrial myopathies. Curr. Opin. Rheumatol., 6: 559–567, 1994.

ГЛАВА 77. АМИЛОИДОЗ

James D. Singleton, M.D.

1. Что такое амилоидоз?

Амилоидоз — патологическое состояние, при котором во внеклеточном матриксе накапливается белковое нерастворимое вещество. Эти депозиты могут находиться в одном органе или во многих органах. Накопление амилоида может протекать бессимптомно, но также может вызывать состояния с различной клинической картиной.

2. Почему амилоид носит такое название? Как его отложения проявляются клинически?

В 1854 г. Рульдоф Вирхов ввел термин "амилоид" (подобный крахмалу), так как это вещество вступало в реакцию с йодом и серной кислотой. Термин сохранился до наших дней, несмотря на то что был установлен белковый характер вещества. Амилоидные депозиты накапливаются в паренхиматозной ткани органа, нарушая функцию как самой ткани, так и всего органа; степень нарушения зависит от локализации амилоида, его количества и скорости накопления.

3. Почему необходимо знать об амилоидозе?

Проявления амилоидоза напоминают таковые при распространенных ревматических заболеваниях. Кроме того, он является иногда тяжелым и опасным для жизни последствием длительно текущих воспалительных процессов.

4. Опишите структуру амилоида.

Амилоид различают по характерной электронно-микроскопической ультраструктуре. Тонкие неразветвленные фибриллы белка составляют 90 % его структуры. Фиб-

риллы соединяются друг с другом боковыми участками, формируя волокна. Исследование дифракции рентгеновских лучей обнаруживает полипептидные связи, ориентированные перпендикулярно к длинной оси волокна, что образует поперечную β-складчатую конформацию. Р-компонент составляет 5 % и образован двумя пятиугольными субъединицами в виде пышки. Оставшаяся часть содержит небольшое количество углеводов и мукополисахаридов.

5. Опишите вид амилоида при световой микроскопии.

Неокрашенный амилоид — гомогенная, аморфная гиалиновая масса, располагающаяся во внеклеточном матриксе. Он имеет эозинофильную окраску, если применяется гематоксилин и эозин, метахромную при окрашивании генцианвиолетом и гомогенную при окрашивании конго-ротом (конгофилия) из-за β-складчатой структуры. При микроскопии в поляризованном свете ткани, окрашенные конго-ротом, имеют двойное лучепреломление и цвет зеленого яблока.

6. Одинаков ли характер амилоидных скоплений при разных заболеваниях?

Нет. Хотя они имеют и одинаковую структуру и тинкториальные свойства, основной белок, содержащийся в фибриллах, отличается при разных заболеваниях. Таким образом, существует много видов амилоидных депозитов, различающихся по специфическому белку фибрилл. Р-компонент связан со всеми типами амилоида, но не является основным материалом при его формировании.

7. Что является источником амилоида?

Считается, что все белки фибрилл амилоида происходят из большей по размеру молекулы сывороточного предшественника. Амилоидный белок — это часть молекулы предшественника, но он может быть и целой молекулой (как β_2-микроглобулин). Р-компонент идентичен нормальной составной части плазмы — сывороточному амилоиду Р (SAP). Хотя он на 50 % гомологичен С-реактивному белку — маркеру активной фазы воспаления — сам не является таковым.

8. Как классифицируется амилоидоз?

По основному белку фибрилл, что является также основой для разграничения клинических синдромов. Однако простая окраска не позволяет точно различить белки, и поэтому данный способ не используется в клинике.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАТЕГОРИЯ	ТИПЫ ОСНОВНОГО БЕЛКА	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА (%)
Первичный амилоидоз	AL	56
Сочетанный с миеломой	AL	26
Вторичный (реактивный) амилоидоз	AA	9
Локальный амилоидоз	Различные	8
Врожденный амилоидоз	TTR и др.	1
Амилоидоз при хроническом диализе	$A\beta_2M$	–

9. Что такое первичный амилоидоз?

Раньше системный амилоидоз без множественной миеломы называли идиопатическим, или первичным. Сейчас известно, что этот амилоид, как и при миеломной болезни, состоит из целых иммуноглобулиновых легких цепей или их фрагментов. Обозначение AL было дано, чтобы указать на наличие легких цепей в нем. Оказалось, что амилоид AL присутствует при целом спектре заболеваний. С одной стороны, источник легких цепей — это злокачественный клон плазмоцитов (связанных с миеломной

болезнью). С другой — легкие цепи вырабатывают малые непролиферирующие плазмоциты (*immunocyte dyscrasia*).

10. Как различить первичный и сочетанный с миеломой амилоидоз?

Это разделение AL-амилоидоза не всегда четкое. Клиническое заключение должно играть основную роль в разграничении двух состояний одной болезни.

Обычно считают, что миеломы нет, если:

- нет остеолиза;
- нет гиперкальциемии;
- нет анемии, за исключением постгеморрагической анемии при почечной недостаточности;
- концентрация моноклонального компонента мала в моче или сыворотке крови;
- количество плазматических клеток костного мозга < 25 %.

Эти критерии использовались при отборе пациентов на пробное лечение амилоидоза. С точки зрения тактики лечения такое разделение не всегда необходимо, поскольку в обоих случаях используется цитостатическая терапия. Однако при наличии миеломы лечение без цитостатиков не должно проводиться.

11. Опишите демографическую картину первичного амилоидоза.

AL-амилоидоз встречается в среднем в два раза чаще у мужчин, чем у женщин. Средний возраст больных при постановке диагноза 65 лет, 99 % больных — старше 40 лет. Люди белой расы страдают чаще. AL-амилоидоз редко встречается у детей.

12. Каковы наиболее частые первые симптомы первичного амилоидоза?

Слабость, усталость (54 %)
Снижение массы тела (42 %)
Боль (15 %)
Пурпура (16 %)
Значительные кровотечения (8 %)

Снижение массы тела иногда настолько выражено (превышает 18 кг у некоторых пациентов), что заставляет задуматься о наличии опухоли. Боль наиболее характерна у больных с миеломой (40 %), чем без (8 %). У последних боль связана с наличием периферической нейропатии и(или) запястным туннельным синдромом. Другие симптомы наблюдаются у больных со специфическими органными расстройствами (диспноэ, отеки стоп и гемодинамическая сердечная недостаточность, парестезии с периферической нейропатией, ортостаз, обмороки при вегетативной нейропатии и синдроме малого выброса при сердечной недостаточности).

13. Какие клинические симптомы выявляются чаще всего у больных первичным амилоидозом?

Отеки (наиболее часто)
Пальпируется печень (34 %)
Макроглоссия (22 %)
Пурпура (16 %)

Отеки являются следствием нефротического синдрома, застойной (гемодинамической) сердечной недостаточности и, редко, энтеропатии с потерей белка. Гепатомегалия умеренная. Наличие макроглоссии и пурпуры должно усиливать подозрение на амилоидоз, обе могут быть источниками жалоб пациента, но не всегда выявляются. При макроглоссии отмечается повышенная плотность языка и десен. Пурпура чаще

всего бывает на коже лица, шеи, верхней части грудной клетки. Пурпура на веках — тоже симптом амилоидоза, его можно наблюдать только когда глаза пациента закрыты.

14. Если симптомы и клинические признаки неспецифичны, какие клинические синдромы должны навести на мысль о наличии амилоидоза?

Нефротический синдром
Застойная сердечная недостаточность
Периферическая нейропатия
Вегетативная нейропатия
Запястный туннельный синдром
Гепатоз

Наиболее раннее проявление амилоидоза — нефротический синдром. Основной признак, отличающий нефротический синдром при амилоидозе от других нефрозов,— наличие моноклонального белка в плазме крови или в моче (необходимо провести электрофорез *и* иммунофиксацию). Хотя клинически явная застойная сердечная недостаточность может встречаться примерно у $^1/_3$ пациентов, признаки амилоидной кардиомиопатии, как показывают данные эхокардиографии, обнаруживаются гораздо чаще. По течению периферическая нейропатия при амилоиде клинически сходна с диабетической. Вегетативная нейропатия может наслаиваться на периферическую, а может встречаться и одна. Запястный туннельный синдром — важный диагностический признак амилоидоза, обычно он двусторонний и хирургическое вмешательство полностью его не устраняет.

15. Какие признаки свидетельствуют о наличии у пациента амилоидоза печени?

- Протеинурия (как проявление нефротического синдрома).
- Моноклональный белок в сыворотке крови.
- Наличие в мазке крови телец Хауэлла–Жолли (Howell–Jolly) из-за инфильтрации селезенки.
- Диспропорция между размерами печени и ее функциональными тестами (у $^1/_3$ пациентов с гепатомегалией нормальные анализы).

16. Каковы данные эхокардиографии при амилоидной кардиомиопатии?

Двухмерная эхокардиография — высокочувствительный метод выявления амилоида. Симметричное утолщение стенки левого желудочка или утолщение межжелудочковой перегородки может имитировать концентрическую гипертрофию левого желудочка или асимметричную гипертрофию межжелудочковой перегородки. Гипокинезия стенок свидетельствует о том, что больной перенес бессимптомную форму инфаркта миокарда. Сочетание повышенной эхогенности миокарда и утолщения стенок предсердий с 60 % точностью и на 100 % специфичностью указывает на амилоидоз.

17. У пациентов с первичным амилоидозом, как правило, диагностируют только один синдром?

Нет. Большинство пациентов имеют свыше одного синдрома из-за распространенности заболевания. Чаще всего запястный туннельный синдром сочетается с периферической нейропатией и кардиомиопатией.

18. Назовите три проявления амилоидоза, которые имитируют другие ревматические заболевания.

Поражение сосудов приводит к хромоте и нарушению функции нижнечелюстного сустава, как при височном артериите. Амилоидная артропатия сходна с ревматоидным артритом. Отличие — поражение тазобедренного и плечевого суставов с периар-

тикулярной амилоидной инфильтрацией, которая приводит к расширению тазового или плечевого пояса (симптом плечевой подушки). Анализ синовиальной жидкости помогает в диагностике амилоидного депозита. Накопление амилоида в мышечной ткани сопровождается слабостью мышц или появлением боли, симулируя полимиозит. Увеличение пораженной мышцы в объеме (псевдогипертрофия) довольно значительно и не всегда сочетается с другими симптомами.

19. Что такое вторичный (реактивный) амилоидоз?

Вторичный амилоидоз характеризуется накоплением в тканях амилоида А (АА) и осложняет любой хронический воспалительный процесс — инфекционный, опухолевый или ревматический.

20. Назовите инфекционные процессы и опухоли, наиболее часто сочетающиеся с вторичным амилоидозом.

Инфекции	**Опухоли**
Туберкулез	Болезнь Ходжкина
Лепра	Неходжкинская лимфома
Хронический пиелонефрит	Почечная карцинома
Бронхоэктатическая болезнь	Меланома
Остеомиелит	Рак желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, легких
Использование парентеральных препаратов	

21. Какие три ревматических заболевания чаще всего осложняются амилоидозом?

Ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит.

Амилоидоз отмечен в 5–15 % случаев ревматоидного артрита со средней продолжительностью 16 лет. Частота амилоидоза при ювенильном ревматоидном артрите – 0,14 % в США (10 % в Европе). Причина такого различия неизвестна. Анкилозирующий спондилит также сочетается с вторичным амилоидозом, который является наиболее частой причиной смерти при этом заболевании.

22. Амилоид встречается в виде локализованных скоплений, напоминающих опухоли, в легких, коже, гортани, глазах и мочевом пузыре. Большинство больных с локальным амилоидозом не имеют системного заболевания. Какие же патоморфологические данные будут заставлять врача искать его?

Повреждение сосудов часто встречается при первичном и при вторичном амилоидозе, и, если это поражение выявляется при биопсии, следует искать системное поражение.

23. Назовите две формы амилоида, локализованного в головном мозге, и три — в эндокринной ткани.

Aβ (β-протеин) — болезнь Альцгеймера, синдром Дауна.

APrP (белок прионов по происхождению) — болезнь Крейтцфельда–Якоба (Creutzfeldt–Jacob), синдром Гертцманна–Штросслера (Gerstmann–Sträussler), кэру, почесуха.

ACal (кальцитонин) — медуллярная карцинома щитовидной железы.

AANP (предсердный натрийуретический фактор) — изолированный предсердный амилоид.

AIAPP (островковый амилоидный полипептид) — сахарный диабет второго типа, инсулинома.

24. Исследования многих типов наследственного амилоидоза показали, что он развивается из единых аминокислотных вариантов транстиретина. Каков его путь наследования?

Аутосомно-доминантный.

25. Опишите проявления амилоидоза у пациентов, находящихся на постоянном диализе?

У пациентов на хроническом диализе концентрация сывороточного β_2-микроглобулина повышена в 50–100 раз. Однако сама по себе высокая концентрация сывороточного β_2-микроглобулина не предвещает развития амилоида. Обычно пациентам с амилоидозом диализ проводился по крайней мере не менее пяти лет. Запястный туннельный синдром — наиболее частое клиническое проявление. Могут также встречаться хронические артралгии, особенно плечевого сустава; развиваются кистозные изменения в костях и деструктивная артропатия. Иногда поражаются и другие структуры (кожа, желудочно-кишечный тракт).

26. Как проводится диагностика амилоидоза?

При световой микроскопии в пучке поляризованного света отмечают характерное цвета зеленого яблока свечение в тканях, окрашенных Конго-ротом.

27. Какие ткани используют для биопсии?

Сначала необходимо провести скрининг-биопсию. Чувствительность метода довольно высока, а осложнений немного. Чувствительность биопсии аспирата подкожной клетчатки на животе составляет примерно 90 %. Место проведения биопсии определяет следующую точность диагноза:

подкожная жировая клетчатка на животе	90 %;
костный мозг	30–50 %;
слизистая оболочка прямой кишки	73–84 %;
десны	60 %;
кожа	50 %.

28. Что делать, если при скрининг-биопсии получен отрицательный результат?

Можно провести биопсию пораженного органа или ткани, хотя риск кровотечения возрастает. Именно поэтому нельзя проводить биопсию печени при увеличении ее размеров. Место проведения биопсии и точность диагноза следующие:

почки	90–98 %;
связка запястья	90–95 %;
печень	92–96 %;
икроножный нерв	100 %;
кожа	45–83 %.

29. Какие лабораторные исследования необходимо дополнительно провести?

Все пациенты с вторичным амилоидозом должны быть обследованы на наличие дискразии плазматических клеток. Белок сыворотки и мочи анализируют методами электро- *и* иммуноэлектрофореза. Скрининг-электрофорез сыворотки крови и мочи не позволяет исключить наличие в крови моноклонального белка, поэтому у пациентов с амилоидозом, сочетанным с множественной миеломой, определяется в сыворотке крови и моче моноклональный белок. Однако у 12 % больных с первичным амилоидозом (не связанные с миеломной болезнью) результат этого исследования будет отрицательный.

30. Каков патогенез амилоидоза?

Патогенез амилоидоза неизвестен и нет единой теории, описывающей этот процесс. Вокруг амилоида заметна небольшая реакция тканей, однако его скопления устойчивы к протеолизу и фагоцитозу. Свойства белков-предшественников и/или иммунологически "своих" факторов вызывают аномальную работу мононуклеарных фагоцитов или неэффективную деградацию (или неэффективный фагоцитоз этих веществ). Определенные белковые (амилоидогенные) факторы чувствительны к процессу, который ведет к образованию амилоида. Легкие цепи иммуноглобулинов Vλ VI также принимают в этом участие. При синдромах врожденного амилоидоза находят отдельные аминокислотные остатки белка транстиретина. На лабораторных животных в экспериментах было подтверждено участие дефектных или ингибированных ферментов в отложении фибрилл.

31. Как лечить первичный амилоидоз?

Рациональная терапия заключается в минимизации продукции легких цепей посредством снижения количества пролиферирующих клеток крови. С этой целью назначаются цитостатические средства. Лечение по схемам, в которые включен мелфалан, дает лучшие результаты, чем только использование колхицина. Однако терапия, базирующаяся на использовании мелфалана, не всегда эффективна и несет риск повреждения костного мозга. Лечение без цитостатиков (диметилсульфоксид [ДМСО], витамин Е, рекомбинантный интерферон альфа-2b) не дает положительного результата.

32. Как лечить вторичный амилоидоз?

Рассасывание амилоидных депозитов возможно и описано у пациентов с АА-амилоидом. Основной принцип — ликвидация основного воспалительного процесса. Например, описано, что ампутация при остеомиелите и агрессивное хирургическое лечение при болезни Крона приводят к уменьшению и разрешению проявлений нефротического синдрома. Колхицин доказал свою эффективность при лечении почечного амилоидоза, осложняющего воспалительные заболевания кишки.

Большинство пациентов с АА-амилоидозом страдают ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом. Эффективность цитостатической терапии у этих больных остается спорной. Применение и ДМСО, и колхицина дало хорошие результаты. Хлорамбуцил широко используется в терапии амилоидоза при ювенильном ревматоидном артрите. Клиническая ремиссия в этом случае сочеталась со снижением протеинурии, концентрации сывороточного амилоида Р и с нормализацией рентгенологической картины, что свидетельствовало о рассасывании амилоида. Однако при использовании хлорамбуцила увеличивался риск развития опухолевых болезней крови у всех пациентов и азооспермии у мужчин.

33. Как лечить амилоидоз при семейной средиземноморской лихорадке (ССЛ)?

Хорошие результаты лечения амилоида при семейной средиземноморской лихорадке колхицином привели к попыткам его использования при AL-амилоидозе. Колхицин был первым препаратом, который снизил частоту атак полисерозита, а у некоторых пациентов атаки полностью прекратились. Он был также эффективен и в предупреждении амилоидоза, так как уменьшил количество случаев амилоидоза почек на одну треть. Кроме того, колхицин способствует обратному развитию нефротического синдрома при ССЛ и предотвращает рецидив амилоидоза после трансплантации почек у больных с ССЛ в терминальной стадии заболевания.

34. Каковы прогностические факторы при AL-амилоидозе?

Наличие множественной миеломы снижает выживаемость в среднем с 13 мес до 5 мес и 5-летнюю — с 20 % до 0. Для длительного прогноза полезно группировать пациентов по клиническим синдромам (сердечная недостаточность, нефротический синдром, периферическая нейропатия и др.). Наличие сердечной недостаточности серьезно ухудшает прогноз (средняя продолжительность жизни 7,7 мес). Наилучший прогноз у пациентов с периферической нейропатией без других клинических проявлений (средняя продолжительность жизни 56 мес). В то время как величина суточной суммарной экскреции белка не влияет на выживаемость, наличие в моче легких цепей и повышенная концентрация креатинина в плазме крови являются ценными прогностическими признаками.

Избранная литература

Blixbaum J. Mechanisms of disease: Monoclonal immunoglobulin deposition. Hematol. Oncol. Clin. North Am., 6: 323–346, 1992.

Buxbaum J. The amyloidoses. In: Schumacher H. R. Jr (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 234–237.

Cohen A. S. Amyloidosis. Bull. Rheum. Dis., 40: 1–12, 1991.

Cohen A. S. et al. Survival of patients with primary (AL) amyloidosis. Am. J. Med., 82: 1182–1190, 1987.

Comelis F. et al. Rheumatic syndromes and β_2-microglobulin amyloidosis in patients receiving long-term peritoneal dialysis. Arthritis Rheum., 32: 785–788, 1989.

Dhillon V., Woo P., Isenberg D. Amyloidosis in the rheumatic diseases. Ann. Rheum. Dis., 48: 696–701, 1989.

Duston M. A. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Am. J. Med., 82: 412–414, 1987.

Gertz M., Kyle R. Primary systemic amyloidosis—A diagnostic primer. Mayo Clin. Proc., 64: 1505–1519, 1989.

Gertz M. A., Kyle R. A. Amyloidosis: Prognosis and treatment. Semin. Arthritis Rheum., 24: 124–138, 1994.

Glenner G. G. Amyloid deposits and amyloidosis: The β fibrilloses. N. Engl. J. Med., 302: 1283–1292, 1333–1343,1980.

Kyle R., Greipp P. Amyloidosis (AL): Clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clin. Proc., 58: 665–683,1983.

ГЛАВА 78. ФЕНОМЕН РЕЙНО

Steven A. Older, M.D.

1. Что такое феномен Рейно?

Феномен Рейно (ФР) — это вазоспастическое расстройство, характеризующееся периодическими приступами хорошо отграниченного изменения цвета пальцев, сопровождающимися болью и чувством окоченения при экспозиции их на холоде. ФР бывает первичным и вторичным по отношению к предсуществующим заболеваниям.

2. Как часто встречается ФР и кто чаще страдает этим заболеванием?

Распространенность ФР — примерно 3–4 %, хотя в странах с холодным климатом может быть и выше (до 30 %). Точно установить цифру сложно, поскольку больные, страдающие ФР в легкой форме или имеющие редкие приступы, не обращаются за медицинской помощью. Первичным ФР болеют преимущественно женщины, с соотношением женщины/мужчины от 4 : 1 до 9 : 1. По современным данным, ФР равномерно распределен в разных этнических группах.

3. Какие заболевания сочетаются с вторичным ФР?

Заболевания, сочетающиеся с ФР, можно сгруппировать в шесть больших категорий: системные ревматические заболевания, профессиональные болезни (вибрационная болезнь), заболевания от лекарств или химических веществ, облитерирующие поражения артерий, синдромы повышенной вязкости крови и разные причины (см. таблицу).

Причины вторичного феномена Рейно

КАТЕГОРИЯ	ЗАБОЛЕВАНИЯ
Системные ревматические заболевания	Системный склероз, системная красная волчанка, полимиозит-дерматомиозит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, васкулит, хронический активный гепатит, первичная легочная гипертензия
Профессии	Бурильщики, лесорубы, точильщики, шлифовщики, клепальщики; рабочие, использующие пневматический отбойный молоток
Лекарства или химические вещества	β-Блокаторы, препараты спорыньи, метисергид, винбластин, блеомицин, имипрамин, бромокриптин, клонидин, циклоспорин, винилхлорид
Облитерирующие заболевания артерий	Эмболическая/тромботическая окклюзия артерий, запястный туннельный синдром, синдром грудного протока
Синдромы повышенной вязкости крови	Полицитемия, криоглобулинемия, парапротеинемия, тромбоцитоз, лейкоз
Разные	Инфекции (бактериальный эндокардит, боррелиоз, инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит), рефлекторная симпатическая дистрофия, фибромиалгия, периферическая артерио-венозная фистула, карцинома

Из: Klippel J. H. Raynaud phenomenon: The French tricolor. Arch. Intern. Med., 151: 2389–2393, 1991; с разрешения.

4. Опишите патофизиологию ФР.

Артериальный кровоток в пальце зависит от градиента давления, который, в свою очередь, зависит от длины сосуда, его радиуса и вязкости крови. Радиус сосуда — наиболее важный фактор. Он может меняться в зависимости от толщины стенки сосуда, тонуса гладких мышц, активности симпатической нервной системы. Кровоток по сосуду обратно пропорционален четвертой степени его радиуса (закон Пуазейля).

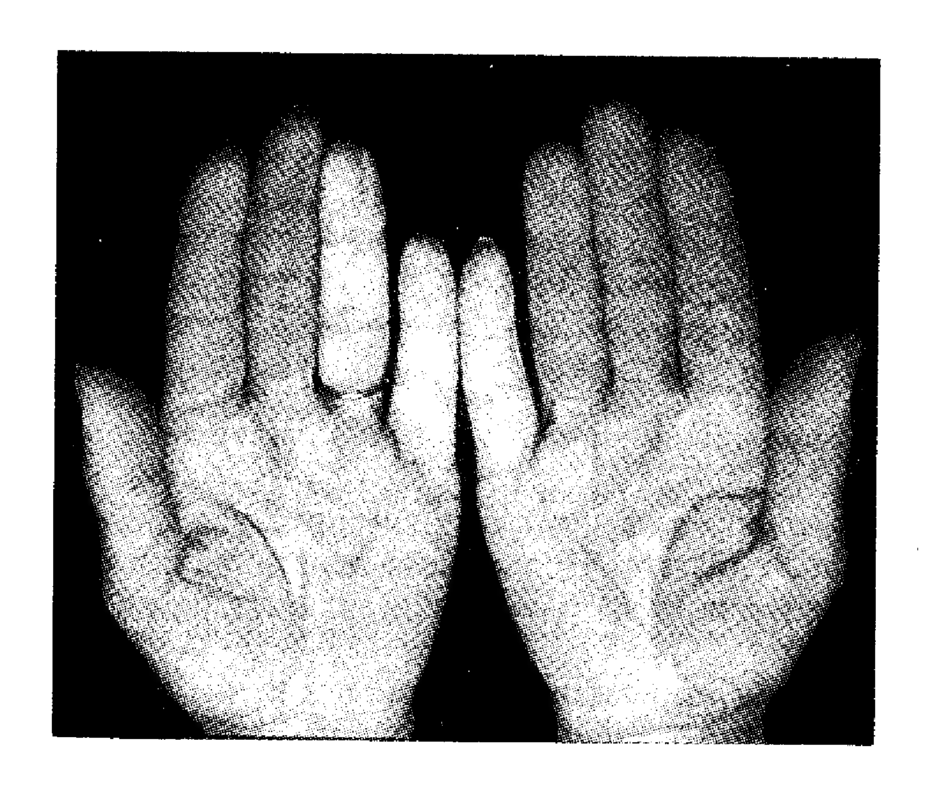
И при первичном, и при вторичном ФР механизм вазоспазма неясен. Современные гипотезы опираются на две теории, выдвинутые ранее.

- Гиперактивность симпатической нервной системы — Морис Рейно, 1862 г.
- Местная дизрегуляция сосудистого тонуса — Томас Леви, 1929 г.:
  - повышенная периферическая рецепция α-адренергической стимуляции;
  - дефицит кальцитонин-ген-связанного пептида, сосудорасширяющего нейропептида;
  - высокая концентрация эндотелина, мощного вазоконстриктора.

При вторичном ФР сосудистые аномалии предрасполагают к прекращению кровотока по артерии пальца. Проксимальная обструкция или окклюзия сосуда или нарушения реологии (повышенная вязкость или полицитемия) могут провоцировать прекращение кровотока по артерии пальца.

5. Опишите три фазы изменения цвета области поражения при ФР и охарактеризуйте патофизиологию каждой фазы.

Последовательное изменение цвета при ФР напоминает цвета национального флага Франции ("Французский триколор") — от белого к синему, затем к красному. При начальном спазме артерии пальца наступает его побледнение (см. рисунок). Затем деоксигенированная венозная кровь окрашивает палец в синий цвет. Реактивная гиперемия вызывает финальную стадию — покраснение.



Побледнение пальцев при ФР. (Из: Revised Clinical Slide Collection of the Rheumatic Diseases; copyright 1991; с разрешения.)

6. Каковы различия клинических проявлений первичного и вторичного ФР?

У женщин первичный ФР начинается в возрасте 15–45 лет. Чаще поражаются пальцы верхних конечностей, но у 40 % пациентов и нижних. Могут повреждаться также нос, язык и губы. По непонятным причинам большие пальцы в процесс не вовлекаются. Пациенты описывают характерные изменения цвета с четкими границами части пальца или всего пальца (пальцев), но никогда всю руку при экспозиции на холоде. Изменения цвета сочетаются с чувством окоченения на ишемической стадии и пульсирующей болью в стадии реактивной гиперемии. Тяжесть, частота и длительность приступов широко варьируются. Некоторые пациенты отмечают несколько приступов в день, иные — два-три в течение зимы. При первичном ФР редко возникают трофические осложнения, такие как изъязвление пальца, вдавления при отеке, трещины и гангрена как результат повторных приступов.

Начало вторичного ФР наблюдается и у мужчин, и у женщин на третьем-четвертом десятилетии жизни. Симптомы вазоспазма при вторичном ФР такие же, как и при первичном ФР, однако трофические осложнения бывают чаще.

7. Для диагностики ФР необходимы все три фазы приступа?

Нет. Все три фазы редко наблюдают. Большинство авторов считают, что побледнение — самый характерный признак; и только он необходим для диагноза. Значение одного цианоза не ясно; он наблюдается без спазма сосудов и у здоровых людей. Последние исследования показали, что для постановки окончательного диагноза ФР необходимо видеть по крайней мере две фазы.

8. Только ли холод является провоцирующим фактором?

Холод является провоцирующим фактором при ФР, особенно при наличии давления. Например, когда человек сжимает руками холодный руль автомобиля, холодную банку газированной воды или замороженную пищу в морозильной камере гастронома. Другими провоцирующими факторами являются эмоции, травмы, прием гормонов, определенные химические вещества, такие как компоненты сигаретного дыма. Некоторые факторы, например вибрацию, правильнее относить к провоцирующим агентам вторичного ФР.

9. Только ли артериями пальцев ограничивается спазм сосудов при ФР?

Контролируемые исследования показали увеличение частоты мигреней и болей в грудной клетке у лиц с первичным ФР. В других исследованиях отмечался спазм сосудов миокарда, легких, почек, пищевода, плаценты. Хотя окончательных доказательств нет, многие авторы считают ФР системным сосудистым заболеванием.

10. Какие симптомы можно обнаружить при физикальном обследовании пациента с ФР?

Пациенты часто попадают в клинику с текущим приступом, что позволяет сразу поставить окончательный диагноз. Провокация приступа при осмотре погружением рук пациента в холодную воду часто не дает результата, редко необходима, а иногда просто опасна.

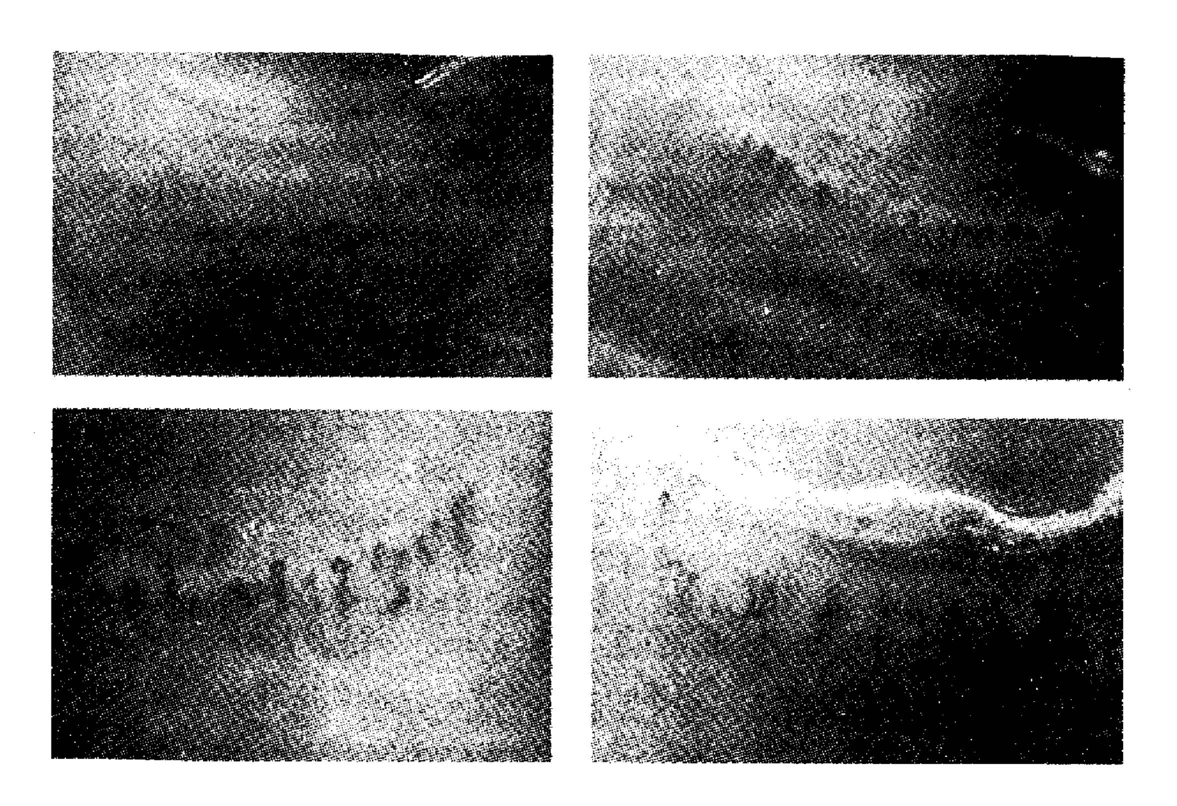
При физикальном обследовании пациента с первичным ФР патологии чаще всего не обнаруживают. Целью осмотра является исключение сопутствующих заболеваний, сопровождающихся вторичным ФР. Необходимо тщательно обследовать пациента на наличие коллагенозов. Должны быть проведены тесты Аллена и Адсона, микроскопия капилляров околоногтевого валика (см. ниже) у всех пациентов.

11. Опишите технику проведения, прогностическую значимость и картину при микроскопии капилляров околоногтевого валика (МКОВ).

Околоногтевые валики и сетчатка глаза — единственные зоны, которые используют для прямой визуализации капиллярного русла. Для проведения микроскопии на околоногтевой валик наносят каплю иммерсионного масла и помещают его под офтальмоскоп (+40 диоптрий). Капиллярное русло попадает в фокус на расстоянии в несколько миллиметров от линзы до пальца.

При нормальном капиллярном русле видны равномерно распределенные нерасширенные капилляры. Расширенные извитые, неравномерно распределенные капилляры с участками "бессосудистой" ткани характерны для сопутствующих коллагенозов, особенно системного склероза, дерматомиозита и смешанных заболеваний соединительной ткани.

У пациентов с ФР без признаков сопутствующих заболеваний (первичный ФР) нормальная картина при МКОВ говорит о хорошем прогнозе — системные сосудистые заболевания у них развиваются редко. У тех, у кого при этом исследовании обнаруживается патология, в небольшом количестве случаев в дальнейшем развиваются коллагенозы, обычно — ограниченный системный склероз.



Вверху слева — норма. Справа вверху — расширенные капиллярные петли при системном склерозе. Слева внизу — расширенные капиллярные петли и участки "бессосудистой" ткани при дерматомиозите взрослых. Справа внизу — дерматомиозит у детей. (Из: Revised Clinical Slide Collection of the Rheumatic Diseases; copyright 1991; с разрешения.)

12. Какие лабораторные данные имеют диагностическую ценность при обследовании пациента с ФР?

Сейчас нет патогномоничных тестов для диагностики ФР. При первичном ФР лабораторные данные либо нормальные, либо отрицательные, хотя у $1/3$ пациентов низкий титр антинуклеарных антител в сыворотке крови. У менее чем 25 % в дальнейшем развиваются аутоиммунные аномалии. Пациенты с признаками коллагенозов должны проходить соответствующее обследование.

13. Перечислите маркеры, свидетельствующие о наличии или развитии в будущем вторичного ФР.

- Начало приступов спазма сосудов пальцев после достижения возраста 30 лет.
- Мужской пол.
- Одностороннее поражение или изменение цвета кожи на всей конечности.
- Трофические изменения (язвы, вдавления при отеке, гангрена).
- Патологическая картина при МКОВ.
- Склеродактилия, истончение и сухость, другие признаки сопутствующей патологии.
- Выявление аутоантител, особенно антицентромерных антител, антинуклеарных антител, антинуклеарных антител против специальных антигенов (SCL-70, RNP, Sm, SS-A, SS-B).

14. Каковы методы лечения ФР?

Большинству пациентов помогают простые превентивные мероприятия. Тщательное планирование распорядка дня минимизирует время пребывания на холоде. Поскольку возникновение приступов провоцирует и "периферическое" переохлаждение и общее переохлаждение. Для пациентов с ФР важное значение имеет поддержание нормального температурного режима для всего тела. Свободная подобранная по сезону одежда, теплые носки и шарфы больной должен носить в дополнение к перчаткам или рукавицам. Неплохо использовать химические и электрические (на батарейках) обогреватели для рук и ног. Не следует курить. Нефармакологическое лечение, основанное на использовании биологической обратной связи, аутогенная тренировка (самогипноз).

15. Каковы показания к лекарственной терапии ФР?

Большинству пациентов не требуется лекарственная терапия, хотя при вторичном ФР в ней может возникнуть необходимость, впрочем эффект незначительный. Лекарственная терапия показана больным с длительными тяжелыми и частыми приступами, начинающимися при минимальной провокации и соблюдении адекватных превентивных мер. Пациенты с ишемическими поражениями должны получать соответствующую медицинскую помощь. Многим пациентам лекарственная терапия требуется только в зимние месяцы.

16. Какие препараты используются для терапии ФР?

В настоящее время в США не утвержден перечень препаратов для лечения ФР, однако некоторые лекарственные средства достаточно эффективны: блокаторы кальциевых каналов, особенно нифедипин, исрадипин, амлодипин. Формы с длительным освобождением препарата используются широко, однако контрольные исследования не доказали, что они более эффективны. Хорошо зарекомендовали себя симпатолитические средства празозин и феноксибензамин, оказывающие прямое сосудорасширяющее действие, так же как гидралазин и нитраты, применяемые местно.

Несколько новых препаратов вызывают особый интерес, в частности кетансерин — антагонист серотониновых рецепторов, блокирующий серотонинзависимую вазоконстрикцию и агрегацию тромбоцитов, и илопрост — аналог простагландина, который вызывает прямую вазодилатацию и также тормозит агрегацию тромбоцитов.

17. Что делать, если стандартная терапия не помогает?

Хирургическая симпатэктомия проводится пациентам, которым не помогли консервативные мероприятия, и у которых постоянно повторяются ишемические осложнения, а также тем, у кого есть угроза развития некроза пальцев. Операция проводится на шейном, поясничном уровне и на пальце.

Хирургическое вмешательство выполняется только после того, как установлено, что блокада звездчатого ганглия или эпидуральная блокада бупивакаином дает положительный результат. Если проведение временной симпатической блокады приводит к клиническому улучшению, пациенту проводится хирургическая симпатэктомия или назначается поддерживающая терапия вазодилататорами. Как в случае фармакологического, так и при хирургическом лечении не доказана абсолютная эффективность такого лечения в контрольных клинических исследованиях.

18. Каков прогноз при ФР?

Прогноз у пациентов с первичным ФР благоприятный. У 10 % больных приступы проходят полностью. У $\frac{1}{3}$ количество и тяжесть атак со временем снижается, а у еще $\frac{1}{3}$ изменений не наблюдается. Сосудистые поражения пальцев встречаются редко. У большинства пациентов с первичным ФР никогда не развиваются сопутствующие заболевания, характерные для вторичного ФР. Это подтверждают данные МКОВ и отрицательные тесты на аутоиммунные антитела.

Прогноз больных с вторичным ФР в основном зависит от сопутствующей патологии. Часто отмечаются собственно сосудистые расстройства. Осложнения вследствие вазоспазма распространены широко. Устранение факторов или коррекция анатомических, реологических или метаболических аномалий, если это возможно, часто ведут к уменьшению выраженности или исчезновению симптоматики.

Избранная литература

Belch J. J. F. Raynaud's phenomenon. Curr. Opin. Rheumatol., 3: 960–966, 1991.

Belch J. J. F. The clinical assessment of the scleroderma spectrum disorders. Br. J. Rheumatol., 32: 353–356, 1993.

Brennan P., Silman A., Black C. et al. Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. Br. J. Rheumatol., 32: 357–361, 1993.

Campbell P. M., LeRoy E. C. Raynaud phenomenon. Semin. Arthritis Rheum., 16: 92–103, 1986.

Coffman J. D. Raynaud's Phenomenon. New York, Oxford University Press, 1989.

Coffman J. D. The diagnosis of Raynaud's phenomenon. Clin. Dermatol., 12: 283–289, 1994.

Kahalch B., Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma: Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. Arthritis Rheum., 38: 1–4, 1995.

Kallenberg C. G. M. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. Rheum. Dis. Clin., 16: 11–30, 1990.

Klippel J. H. Raynaud's phenomenon: The French tricolor. Arch. Intern. Med., 151: 2389–2393, 1991.

LeRoy E. C., Medsger T. A. Jr. Raynaud's phenomenon: A proposal for classification. Clin. Exp. Rheumatol., 10: 485–488, 1992.

Maricq H. R., Carpentier P. H., Weinrich M. C. et al. Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: Charleston, SC. USA. vs Tarentaise. Savoie, France. J. Rheumatol., 20: 70–76, 1993.

O'Keeffe S. T., Tsapatsaris N. P., Beetham W. P. Jr. Increased prevalence of migraine and chest pain in patients with primary Raynaud's disease. Ann. Intern. Med., 116: 985–989, 1992.

Seibold J. R., Allegar N. E. The treatment of Raynaud's phenomenon. Clin. Dermatol., 12: 317–321, 1994.

Taylor W. The hand-arm vibration syndrome—diagnosis, assessment and objective tests: A review. J. R. Soc. Med., 86: 101–103, 1993.

Toumbis-Ioannou E., Cohen P. R. Chemotherapy-induced Raynaud's phenomenon. Cleve. Clin. J. Med., 61: 195–199,1994.

Wigley F. M. Raynaud's Phenomenon. Curr. Opin. Rheumatol., 5: 773–784, 1993.

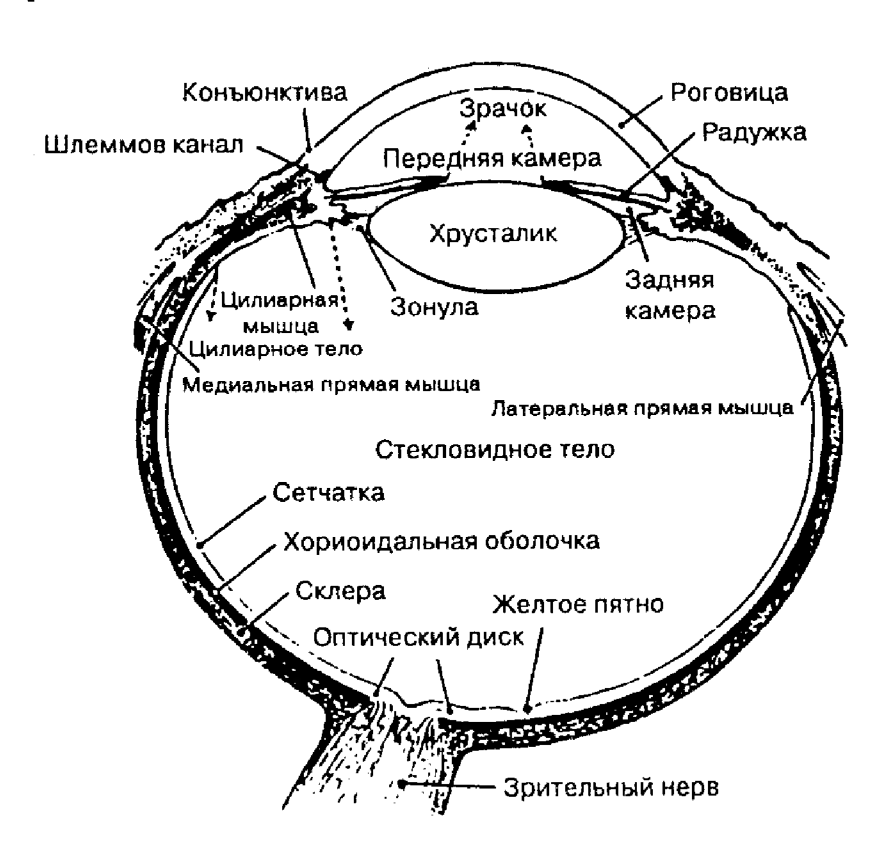
Wigley F. M., Matsumoto A. K. Raynaud's phenomenon. In: Weisman M. H., Weinblatt M. E. (eds). Treatment of the Rheumatic Diseases. Philadelphia. W. B. Saunders, 1995.

ГЛАВА 79. УВЕИТ

Raymond J. Enzenauer, M.D.

1. Что такое увеит?

Диагностический термин *увеит* обозначает воспалительный процесс в увеальном тракте, в который входят радужка, цилиарное тело и хориоидальная оболочка. Как и артрит, увеит могут вызвать множество различных заболеваний.



Глазное яблоко человека. (Из: Stedman's Medical Dictionary, 23rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1976, 500; с разрешения.)

2. Перечислите четыре основных параметра, которые используют для характеристики увеита.

1. Локализация воспаления (передний, средний, задний и панувеит).
2. Сторона поражения (односторонний, двусторонний).
3. Начало (острое, латентное).
4. Течение (самоограниченное, хронический, возвратный).

Сторона поражения, начало и течение помогают определить природу увеита. Например, HLA-B27-ассоциированный увеит почти всегда острый, передний и односторонний, а увеит при саркоидозе может быть хроническим, двусторонним панувеитом.

3. Какие параклинические исследования представляют диагностическую ценность при неклассифицированном увеите?

Рентгенограмма грудной клетки и тест **флюоресцентной абсорбции трепонемных антител** (FTA-ABS). Саркоидоз и сифилис могут вызвать воспаление глазного яблока без явной системной клинической симптоматики, поэтому обследование на наличие данных заболеваний (серологические реакции на сифилис и рентгенограмма грудной клетки для исключения саркоидоза) показаны *всем* больным с увеитом неизвестной этиологии. Другие анализы назначаются в зависимости от природы увеита и его течения.

Тест на антинуклеарные антитела показан только при обследовании с двусторонним хроническим иритом, так как это исследование положительно у 88 % пациентов с ювенильным ревматоидным артритом и иритом. Он не показан при скрининг-обследовании взрослых, потому что у больных с увеитом вероятность наличия системной красной волчанки менее 1 %.

Аналогично у пациентов с увеитом и положительной реакцией Манту вероятность сопутствующего туберкулеза равна только 1 %, поэтому тест проводится лишь тем пациентам, у кого в анамнезе имеются указания на туберкулез и/или выявляются признаки туберкулеза на рентгенограмме грудной клетки.

Тест на HLA-B27 обладает диагностической ценностью только у больных с острым передним увеитом, но не с хроническим задним или средним.

4. В каком количестве случаев острый передний увеит связан с HLA-B27? Каковы его распространенность и течение?

Среди белого населения острый передний увеит связан с HLA-B27 в 50 % случаев. Более половины пациентов-носителей HLA-B27 страдают серонегативными спондилоартропатиями (анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника). Это преимущественно молодые мужчины, с более частыми обострениями, чем люди без HLA-B27.

5. Приведите перечень заболеваний для дифференциальной диагностики переднего увеита. Какова наиболее частая причина?

Идиопатический передний увеит	52 %
HLA-B27	36 %
Анкилозирующий спондилит	8 %
Синдром Рейтера	3 %
Ювенильный ревматоидный артрит	< 1 %
Иридоциклит Фукса	< 1 %
Псориатический артрит	< 1 %

Воспалительные заболевания кишечника	< 1 %
Острый интерстициальный нефрит	< 1 %
Болезнь Кавасаки	< 1 %
Синдром Познера–Шлоссмана (Posner–Schlossmann) (глаукомоциклические кризы)	< 1 %

Идиопатический передний увеит — это наиболее частая форма воспаления переднего отдела глаза.

6. Дайте определение среднего (периферического) увеита и *pars planitis*.

Средний увеит характеризуется возникновением и распределением воспалительной реакции преимущественно стекловидного тела и периферической сетчатки непосредственно за хрусталиком. Это заболевание еще называют периферическим увеитом, поскольку в воспалительный процесс вовлекается или соседствует с ним периферическая сетчатка в плоской части реснитчатого тела *(pars plana)*. В этой зоне отмечается большое белое помутнение оптических сред, типа снежных хлопьев, располагающееся над плоской частью реснитчатого тела *(pars plana)* и зубчатым краем *(ora serrata)*. Поэтому средний увеит называют ***pars planitis***.

7. Что такое хронический увеит? Опишите его локализацию и этиологию.

Хронический увеит — это наличие внутриглазного воспаления в течение 3 мес и более. У большинства пациентов выявляют хронический передний увеит в 46 % случаев, панувеит в 25 %, средний увеит в 15 % и изолированный увеит в 14 %. При этом сопутствующие заболевания диагностируют в 60 % случаев.

8. При каких системных заболеваниях возникает средний увеит?

Наиболее часто при болезни Бехчета, особенно у больных с панувеитом. Хотя большинство типов увеита идиопатические, но удается выявить лежащие в их основе системные заболевания: саркоидоз (2–10 %), системный склероз (10 %) или инфекции (сифилис, болезнь Лайма, туберкулез).

9. Перечислите ревматические заболевания, наиболее часто сопровождающиеся увеитом. Сравните их течение, локализацию, распространенность процесса.

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ТЕЧЕНИЕ	РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ	ЛОКАЛИЗАЦИЯ
Анкилозирующий спондилит	Острый	Односторонний	Передний
Ювенильный ревматоидный артрит	Латентный	Двусторонний	Передний
Псориатический артрит	Острый	Односторонний	Передний
Синдром Рейтера	Острый	Односторонний	Передний
Синдром Шегрена	Латентный	Двусторонний	Панувеит

При ревматоидном артрите у взрослых увеит встречается редко. Существовавшее ранее суждение, что анкилозирующий спондилит — это “ревматоидный спондилит”, привело к ошибочному заключению, что у больных с ревматоидным артритом повышен риск развития увеита.

10. Чем отличается увеит при ювенильном ревматоидном артрите от других передних увеитов?

Увеит при ювенильном ревматоидном артрите течет бессимптомно, пораженный глаз обычно белый, без явных признаков воспаления. Поэтому осложнения увеита диагностируются иногда раньше, чем сам воспалительный процесс.

11. Как клинически различить передний, средний и задний увеиты?

Передний увеит. Пациенты жалуются на боль, покраснение глаза, светобоязнь. Чаще процесс односторонний, однако при интерстициальном нефрите, болезни Шегрена поражаются оба глаза.

Средний увеит. Пациенты обычно жалуются на постепенное, медленно нарастающее легкое помутнение изображения или на то, что оно становится плавающим, нечетким. Как правило, наружные среды глаза спокойны, нет боли и светобоязни. Первоначально проблемы возникают только на одном глазу, однако признаки воспаления присутствуют и на контрлатеральном глазу.

Задний увеит. Пациенты обычно жалуются на пелену перед глазами, плавающее изображение, скотомы. Как и при среднем увеите, не отмечается боли и светобоязни.

12. Что такое задний увеит? Перечислите заболевания, рассматриваемые при дифференциальной диагностике заднего увеита.

Задний увеит — это воспаление сетчатки и стекловидного тела в области желтого пятна и оптического нерва.

Дифференциальная диагностика заднего увеита

Идиопатический васкулит сетчатки (болезнь Изла [Easle])
Острая задняя плакода пигментного эпителия
Саркоидоз
Инфекционный задний увеит
Хориоретинопатия Бердшота (Birdshot)
Острый некроз сетчатки, вызываемый вирусом простого герпеса
Болезнь Бехчета
Цитомегаловирусный ретинит
Синдром Богта–Коянаги–Харады
Токсоплазмозный ретинохориоидит[1]
Симпатическая офтальмия
Сифилис
Серпигинозный (ползучий) хориоидит
Гистоплазмоз
Туберкулез
Заболевания, чаще диагностируемые у больных с панувеитом, чем с изолированным задним увеитом

[1] Считается, что токсоплазмоз является причиной 30–50 % всех случаев гранулематозного воспаления задних отделов глаза и вызывает задний увеит.

13. Какие заболевания, являющиеся причиной увеита, ассоциированы с определенными типами гистосовместимости (HLA)?

Синдром Рейтера	HLA-B27
Болезнь Бехчета	HLA-B51
Хориоретинопатия Бердшота	HLA-A29
Pars plantis	HLA-DR2

14. Каковы показания к системному назначению кортикостероидов?

Двустороннее тяжелое и средней степени тяжести воспаление глаза *или* процесс в переднем или заднем отделе, грозящий потерей зрения, не поддающиеся лечению кортикостероидами. Системная терапия кортикостероидами проводится пациентам

со снижением остроты зрения до 20/40 и меньше из-за воспалительного процесса и у тех, у кого возможно восстановление зрения.

Начальная доза обычно 60 мг, или 1–1,5 мг/кг/сут, с последующим снижением дозы. Снижение должно быть до 15–20 мг в течение 3–4 нед, при этом необходимо тщательно осматривать пациента на предмет рецидива симптоматики. Если состояние пациента стабильно, проводится дальнейшее снижение дозы препарата с постепенной его отменой.

15. Каковы показания и противопоказания к применению цитостатиков при лечении увеита?

Показания: увеиты, грозящие потерей зрения при неэффективности, или непереносимость кортикостероидной терапии. Формы увеита, требующие цитотоксической терапии,— симпатическая офтальмия, поражение задних сред глаза при болезни Бехчета и глазной гранулематоз Вегенера.

Противопоказания: любые увеиты инфекционной этиологии.

16. Какие лекарственные средства являются препаратами выбора при увеитах разной этиологии?

Гранулематоз Вегенера	Циклофосфамид, внутрь
Болезнь Бехчета	Хлорамбуцил, внутрь
Синдром Рейтера	Кортикостероиды, местно
Синдром Вогта–Коянаги–Харады	Кортикостероиды, внутрь
Саркоидоз	Кортикостероиды, внутрь/местно

17. Какие иммунодепрессанты эффективны в лечении увеита?

Циклофосфамид	внутрь, в/в	1–2 мг/кг/сут, 500–1000 мг/м^2/мес
Хлорамбуцил	внутрь	0,1 мг/кг/сут
Метотрексат	внутрь, в/м	10–12 мг/нед
Циклоспорин	внутрь	5–7 мг/кг/сут
Бромокриптин	внутрь	2,5 мг 3–4 раза в сут
Дапсон	внутрь	25–50 мг 2–3 раза в сут
Колхицин	внутрь	0,65 мг 2–3 раза в сут

18. Перечислите виды и частоту глазных проявлений саркоидоза.

Передний увеит	54 %	Задний увеит	15 %
Панувеит	27 %	Средний увеит	4 %

19. Какие синдромы могут маскировать увеит? Как их различить клинически?

Лейкоз, лимфома, пигментный ретинит, злокачественная меланома, синдром антифосфолипидных антител и ретинобластома. Диагноз может быть поставлен при осмотре одного глаза, а также знании возраста пациента и эффективности стандартной для увеита терапии.

20. При каких болезнях увеит характеризуется высоким содержанием ангиотензинпревращающего фермента в плазме крови?

Саркоидоз, болезни печени (первичный билиарный цирроз, гранулематозный гепатит, алкогольная дистрофия печени), сахарный диабет (особенно с ретинопатией), гранулематозные (специфические) инфекции (туберкулез, кокцидиоидомикоз, лепра, ВИЧ), гранулематоз Вегенера, пневмокониозы (бериллиоз, асбестоз, силикоз), болезнь Гоше (Gaucher), болезнь Ходжкина, гипертиреоз.

Избранная литература

Bloom J. N. Uveitis in childhood. Opthalmol. Clin. North Am., 3: 163–176, 1990.

Forrester J. V. Endogenous posterior uveitis. Br. J. Ophthalmol., 74: 620–623, 1990.

Hemedy R., Tauber J., Foster C. S. Immunosuppressive drugs in immune and inflammatory ocular disease. Surv. Ophthalmol., 35: 369–385, 1991.

Herman D. C. Endogenous uveitis: Current concepts of treatment. Mayo Clin. Proc., 65: 671–683, 1990.

Malinowski S. M., Folk J. C., Pulido J. S. Pars planitis. Curr. Opin. Ophthalmol., 5: 72–82, 1994.

Nussenblatt R. B., Palestine A. G. (eds). Uveitis: Fundamentals and Clinical Practice. Chicago, Yearbook, 1989.

Rosenbaum J. T. Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. J. Rheumatol., 16: 792–796, 1989.

Rosenbaum J. T. An algorithm for the systemic evaluation of patients with uveitis: Guidelines for the consultant. Semin. Arthritis Rheum., 19: 248–257, 1990.

Rosenbaum J. T., Wernick R. The utility of routine screening of patients with uveitis for systemic lupus erythematosus or tuberculosis. Arch. Ophthalmol., 108: 1291–1293, 1990.

Rothova A., van Veenendaal W. G, Linssen A. et al. Clinical features of acute anterior uveitis. Am. J. Ophthalmol., 103: 137–145, 1987.

Studdy P. R., Lapworth R., Bird R. Angiotensin-converting enzyme and its clinical significance—a review. J. Clin. Pathol., 36: 938–947, 1983.

Weiner A., BenEzra D. Clinical patterns and associated conditions in chronic uveitis. Am. J. Ophthalmol., 112: 151–158, 1991.

ГЛАВА 80. РЕВМАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С САРКОИДОЗОМ

Daniel F. Battafarano, D.O.

1. Что такое саркоидоз?

Саркоидоз — это полисистемное заболевание, характеризующееся наличием **неказеозных гранулем** в тканях, взятых при биопсии как пораженных органов, так и непораженных.

2. Кто заболевает саркоидозом?

Преимущественно молодые люди в возрасте тридцати или сорока лет. Среди заболевших незначительно преобладают женщины. Саркоидоз чаще всего наблюдается у афро-американцев и представителей белой расы, проживающих на севере Европы.

3. Каковы иммунологические изменения при саркоидозе?

В периферической крови отмечаются угнетение клеточного и усиление гуморального иммунитета, что выражается лимфопенией, снижением соотношения CD4/CD8

Т-клеток, кожной аллергией. (При саркоидозном поражении легких характерна CD4+ Т-клеточная инфильтрация.) Повышение гуморального иммунитета подтверждает наличие поликлональной гаммапатии и продукция аутоантител. Антинуклеарные антитела, ревматоидный фактор, антилимфоцитарные антитела и циркулирующие иммунные комплексы часто выявляются у пациентов с саркоидозом.

4. Каковы типичные клинические проявления саркоидоза?

Саркоидоз обычно протекает бессимптомно. При рентгенографии обнаруживают лимфаденопатию узлов корней легких и паратрахеальных узлов, признаки паренхиматозной инфильтрации или и то и другое вместе.

5. Опишите стадии саркоидоза и его прогноз.

СТАДИЯ	РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА	РЕМИССИИ (%)
0	Норма	—
1	Лимфаденопатия в корнях легких с двух сторон и паренхиматозная инфильтрация	60–80
2	Лимфаденопатия в корнях легких с двух сторон и паренхиматозная инфильтрация	30–50
3	Паренхиматозная инфильтрация без аденопатии лимфатических узлов ворот легких с двух сторон	< 20

6. Каковы экстраторакальные проявления саркоидоза?

Наиболее часто при саркоидозе наблюдается поражение кожи и глаз. Кожные проявления в виде узловатой эритемы на ранних стадиях и подкожные узелки, папулы, бляшки и волчаночное ознобление при хронизации процесса отмечают у $\frac{1}{3}$ пациентов. Поражения конъюнктивы, слезной железы или увеального тракта глаза наблюдаются в 20 % случаев. Артралгии и артриты — в 50 %.

Гепатомегалия (30 %) и спленомегалия (10 %) обнаруживаются часто, но не приводят к значимым осложнениям. Двустороннее увеличение околоушных желез, наблюдаемое менее чем в 10 % случаев, сочетается с ксеростомией. Неврологические нарушения (5 %) — как правило, в виде одностороннего паралича лицевого нерва. Поражения сердца (5 %) характеризуются аритмиями, левожелудочковой недостаточностью, перикардитом. Клиническим проявлением повреждения гипоталамо-гипофизарного тракта при саркоидозе является несахарный диабет. Почки и органы желудочно-кишечного тракта вовлекаются в процесс редко.

7. При биопсии каких органов чаще всего обнаруживаются гранулемы при саркоидозе?

Неказеозные гранулемы обнаруживаются во многих органах, но наиболее часто в легких (86 %), лимфатических узлах (86 %), печени (86 %), мышцах (75 %), селезенке (63 %), сердце (20 %), почках (19 %), костном мозге (17 %) и поджелудочной железе (6 %). Гранулемы способны вырабатывать ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) (повышается его концентрация в сыворотке крови) и секретировать 1,25-дигидрохолекальциферол, что приводит к клинически выраженной гиперкальциемии.

8. Имеет ли диагностическую ценность повышенная концентрация АПФ?

Нет. Повышение концентрации АПФ отмечают у 60–80 % пациентов, болеющих саркоидозом, но аналогичная ситуация наблюдается при милиарном туберкулезе, гистоплазмозе, болезни Гоше, силикозе, асбестозе, лепре, ВИЧ-инфекции, гепатите, гипертиреозе и диабете. Определение АПФ ценно при контроле динамики процесса

у отдельного пациента. Уровень АПФ коррелирует с активностью процесса, и она нормализуется при эффективной медикаментозной терапии.

9. Как клинически различить острый и хронический артриты при саркоидозе?

ПРИЗНАКИ	ОСТРЫЙ	ХРОНИЧЕСКИЙ
Первичные клинические проявления	Обычны	Не отмечаются
Поражение суставов	Симметричное: голеностопный, коленный, лучезапястный, проксимальные межфаланговые суставы	Как и при остром + поражение фаланг
Лимфаденопатия узлов корня легких	Обычно присутствует, нет поражения паренхиматозной ткани	Может наблюдаться поражение паренхиматозной ткани
Сочетание с HLA-комплексом	B8, DR3, у лиц белой расы северо-европейского происхождения	Неизвестно
Синовиальная жидкость	Слабая воспалительная реакция: 3000 клеток (80 % мононуклеары)	Воспалительная реакция: 25 000 клеток (90 % нейтрофилы)
Синовиальная биопсия	Синовиальная гиперплазия, нет воспалительных инфильтратов	Саркоидозная гранулема
Деструктивные процессы в костях	Отсутствуют	Имеются
Клиническое течение	Благоприятное, процесс самоограничивающийся	Хроническое

Из: Matur A., Kremer J. M. Immunology, rheumatic features, and therapy of sarcoidosis. Curr. Opin. Rheumatol., 4: 76–80, 1992; с изменениями.

10. Каковы ревматические проявления саркоидоза?

ПРОЯВЛЕНИЕ	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САРКОИДОЗОМ (%)	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
Артрит	15	Ревматоидный артрит, гонококковый артрит, ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, подагра, спондилоартропатии
Увеличение околоушной железы	5	Синдром Шегрена
Заболевания верхних дыхательных путей (синусит, ларингит, седловидная деформация носа)	3	Гранулематоз Вегенера
Увеит	19	
передний	18	Спондилоартриты
задний	1	Болезнь Бехчета
Кератоконъюнктивит	5	Синдром Шегрена
Проптоз глазных яблок (смещение вперед)	1	Гранулематоз Вегенера
Миозит	4	Полимиозит
Множественный мононеврит	1	Системный васкулит
Паралич лицевого нерва	2	Болезнь Лайма

Из: Hellman D. B. Sarcoidosis. In: Schumacher H. R. et al. (eds). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Artritis Foundation, 1993.

11. Что такое синдром Лофгрена?

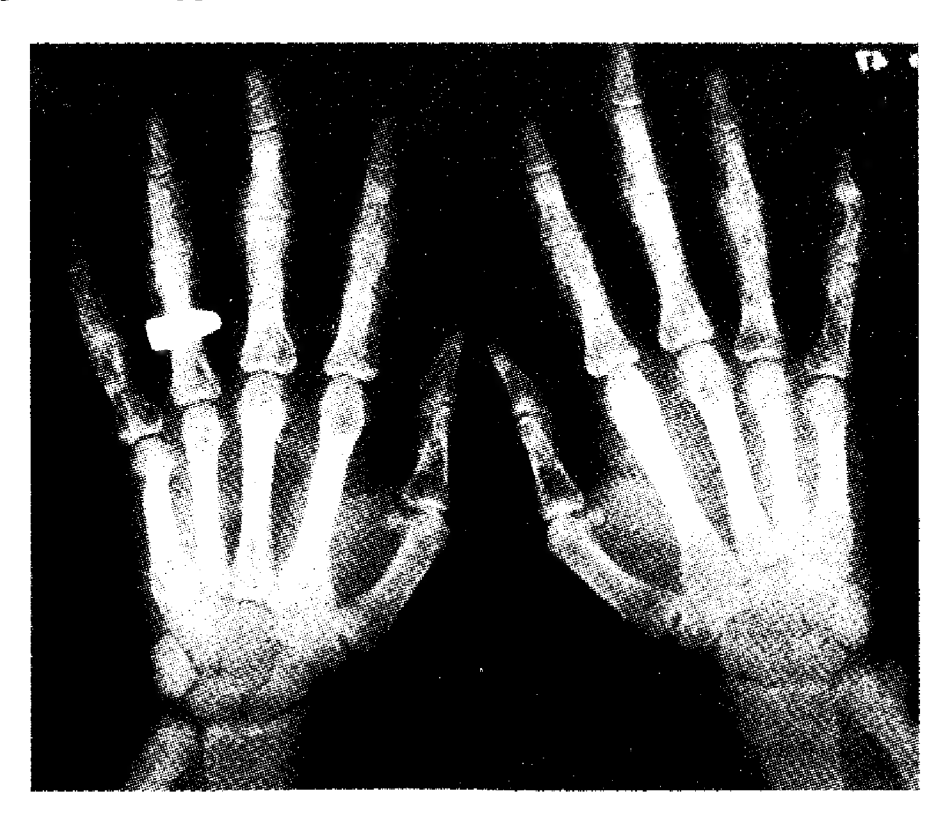
Это триада симптомов: острый артрит, узловатая эритема и двусторонняя лимфаденопатия узлов корней легких у больных с саркоидозом. Артрит обычно поражает голеностопный, коленный и/или лучезапястный суставы. Этим пациентам хорошо помогают кортикостероиды, прогноз весьма благоприятный (90 % достижения ремиссии).

12. Как клинически проявляется саркоидоз мышц?

Поражение мышц при саркоидозе обычно бессимптомно. Широко известны три клинических синдрома: узелковый, острый миозитный, хронический миопатический. Наиболее редкий — узелковый синдром — поражение мышечно-сухожильных соединений. Острый воспалительный миозит встречается также редко и, как правило, у женщин. Хроническая миопатия — наиболее распространенная форма с латентным течением, проявляющаяся симметричной слабостью проксимальных мышц конечностей. Для дифференциальной диагностики необходимо провести исследования активности мышечных ферментов, электромиографию, биопсию мышц.

13. Каковы изменения костей при саркоидозе?

Частота встречаемости костных изменений при саркоидозе колеблется от 1 до 13 %. Чаще поражаются фаланги пальцев, а пястно-фаланговые, лучезапястные суставы и пястные кости остаются интактными. На рентгенограмме отмечаются отек мягких тканей, периартикулярное снижение плотности кости, уменьшение межсуставной щели, образование кист, эксцентрические эрозии кости, изменения трабекул, патологические переломы и фрагментация фаланг.



Костный саркоидоз кистей. На снимке фаланговых костей отмечается грубый сетчатый или кружевной рисунок трабекул, характерный для саркоидозного артрита

14. Может ли саркоидоз протекать одновременно с другими заболеваниями соединительной ткани?

Да. Имеется несколько наблюдений, когда саркоидоз сочетался с другими ревматическими заболеваниями, такими как системная красная волчанка, ревматоидный ар-

трит, синдром Шегрена и спондилоартропатии. Возможно, это совпадение случайное, так как нет пока свидетельств единого этиопатогенеза.

15. Как обычно лечат саркоидоз?

Кортикостероидные средства считаются наиболее эффективными для лечения саркоидоза. Значительное поражение жизненно важных органов (легких, сердца, глаз, почек или головного мозга) или гиперкальциемия являются основными показаниями для кортикостероидной терапии. НПВС и/или кортикостероидные препараты (15–40 мг) назначают при заболеваниях суставов и мышц. Колхицин эффективен при остром артрите. Хлорохин/гидрохлорохин и метотрексат в малых дозах используются при длительной терапии заболеваний костной и мышечной ткани у некоторых пациентов. Кожные поражения обычно лечатся кортикостероидами, но и метотрексат в малых дозах и противомалярийные препараты также оказались эффективными средствами.

Избранная литература

Bascom R. A., Johns C. J. The natural history and management of sarcoidosis. Adv. Intern. Med., 31: 1986.

Chapelon C., Ziza J. M., Piette J. C. et al. Neurosarcoidosis: Signs, course and treatment in 35 confirmed cases. Medicine, 69: 261–276, 1990.

Douglas A. C., Macleod J. G., Matthews J. D. Symptomatic sarcoidosis of skeletal muscle. J. Neurol. Neuro-surg. Psychiatry, 36: 1034–1040, 1973.

Enzenauer R. J., West S. G. Sarcoidosis in autoimmune disease. Semin. Arthritis Rheum., 22: 1–17, 1992.

Hellman D. B. Sarcoidosis. In: Schumacher H. R., Klippel J. H., Koopman W. J. (eds). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993.

Longscope W. T., Frieman D. G. A study of sarcoidosis: Based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from the John Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. Medicine, 31: 1–132, 1952.

Mathur A., Kremer J. M. Immunopathology, rheumatic features, and therapy of sarcoidosis. Curr. Opin. Rheumatol., 4: 76–80,1992.

Mitchell D. N., Scadding J. G., Heard B. E., Hinson K. F. Sarcoidosis: Histopathological definition and clinical diagnosis. J. Clin. Pathol., 30: 395, 1977.

Murray J. F., Nadel J. A. (eds). Textbook of Respiratory Medicine, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1994, 1873–1888.

Myers G. B., Gottlieb A. M., Mattman P. E. et al. Joint and muscle manifestations in sarcoidosis. Am. J. Med., 12: 161–169, 1952.

Sartoris D. J., Resnick D., Resnick C., Yaghmai I. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. Semin. Roentgenol., 20: 376–386, 1990.

Schumacher H. R. Sarcoidosis. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 1449–1455.

Silverstein A., Siltzbach L. E. Muscle involvement in sarcoidosis: Asymptomatic myositis, and myopathy. Arch. Neurol., 21: 235–241, 1969.

Spilberg I., Siltzbach L. E., McEwen C. The arthritis of sarcoidosis. Arthritis Rheum., 12: 126–137, 1969.

Stobo J. D., Hellman D. B. Sarcoidosis. In: Cohen A. S., Bennet J. D. (eds). Rheumatology and Immunology, 2nd ed. Orlando, Grune & Stratton, 1986, 301–309.

ГЛАВА 81. РЕВМАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ У БОЛЬНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ДИАЛИЗЕ

Mark Jarek, M.D.

1. Что такое почечная остеодистрофия?

Термин *почечная остеодистрофия* был введен Лиу (Liu) и Чу (Chu) в 1943 г., он обозначает широкий спектр поражений костно-мышечного аппарата при почечной недостаточности. Почки играют важную роль в регуляции минерального обмена, поэтому развитие почечной недостаточности сопровождается серьезными последствиями для скелета. Название заболеваний опорно-двигательного аппарата при почечной недостаточности и хроническом диализе можно запомнить, используя мнемоник **VITAMINS ABCDE:**

- **V** — **V**ascular calcification — кальцификация сосудов;
- **I** — **I**nfectious (osteomyelitis, septic arthritis) — инфекции (остеомиелит, септический артрит);
- **T** — **T**umoral calcification — оссифицирующиеся опухоли;
- **A** — **A**myloid arthropathy (β_2-microglobulin) — амилоидная артропатия (β_2-микроглобулин);
- **M** — **M**etabolic bone disease (osteomalacia, osteoporosis) — метаболические заболевания костей (остеомаляция, остеопороз);
- **I** — **I**nfarction (osteonecrosis) — инфаркт (остеонекроз);
- **N** — **N**odules (tophi) — узлы, тофусы;
- **S** — **S**econdary hyperparathyroidism — вторичный гиперпаратиреоз;
- **A** — **A**luminum toxicity — остеомаляция при накоплении алюминия;
- **B** — **B**ursitis (olecranon) — бурситы (локтевой отросток);
- **C** — **C**ristal arthropathy (gout, CPDD, hydroxyapatite) — отложение солей в суставах (подагра, болезнь накопления пирофосфата кальция, гидроксиапатита)
- **D** — **D**igital clubbing — "барабанные палочки";
- **E** — **E**rosive spondiloarthropathy — эрозивная спондилоартропатия.

2. Почему при хронической почечной недостаточности (ХПН) развивается вторичный гиперпаратиреоидизм? Как это приводит к поражению костей?

Вторичный гиперпаратиреоидизм развивается относительно рано (когда клубочковая фильтрация находится в пределах 60–90 мл/мин), он подтверждается высокой концентрацией паратгормона в крови и гистологическими изменениями в костях. С ухудшением почечной функции поражение костей прогрессирует. Несколько факторов у пациентов с ХПН постоянно усиливают секрецию паратгормона и в конце концов приводят к гиперплазии паращитовидной железы.

- Гиперфосфатемия из-за снижения почечной экскреции.
- Нарушение гидроксилирования 25-гидроксивитамина D до 1,25-дигидроксивитамина D.
- Сниженное потребление и абсорбция кальция.
- Нечувствительность паращитовидной железы к ингибирующему действию кальция на секрецию паратгормона.

Конечный эффект всех нарушений — это постоянное увеличение секреции паратгормона, который стимулирует остеокласты и быструю резорбцию костей. Обычно вторичный гиперпаратиреоидизм протекает бессимптомно, но может вызывать боли в костях и полиартралгии.

3. Перечислите характерные для вторичного гиперпаратиреоза рентгенологические признаки.

Ранние

Поднадкостничная резорбция костей кисти и особенно лучевой поверхности средней фаланги второго и третьего пальцев (см. главу 52), лучезапястного сустава, стоп и большеберцовой кости

Остеопороз

Промежуточные

Подхрящевая резорбция костной ткани в грудино-ключичном, ключично-акромиальном, крестцово-подвздошном сочленениях, в лонном сращении и соединениях между диском и телом позвонка

Исчезновение *lamina dura* вокруг зубов

Остеолиз метафизов фаланговых костей

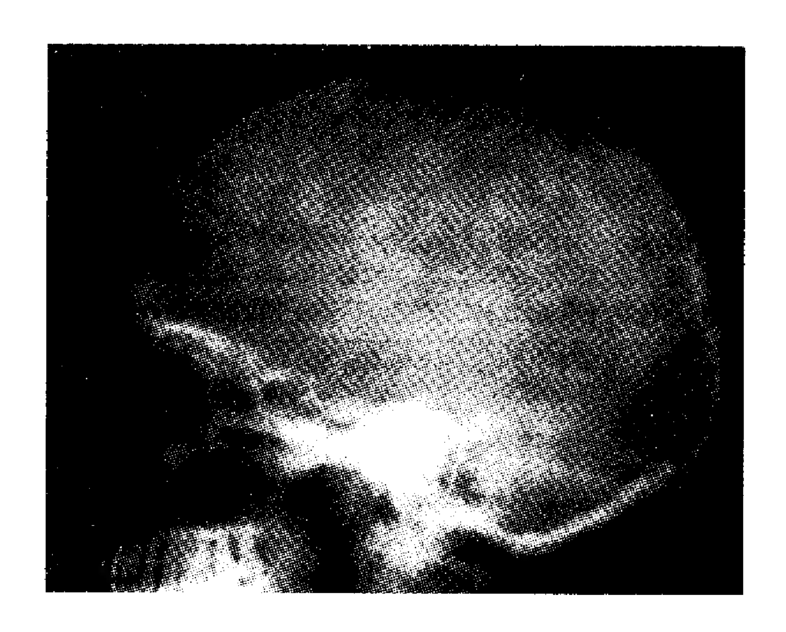
Хондрокальциноз коленного, лучезапястного сустава и лонного сращения (см. главу 50)

Кальцификация околосуставных и мягких тканей

Поздние

Кисты в костях (одиночные и множественные) (см. рисунок)

Подсвязочная резорбция кости бедренных вертелов, плечевых и седалищных бугров и пяточной кости

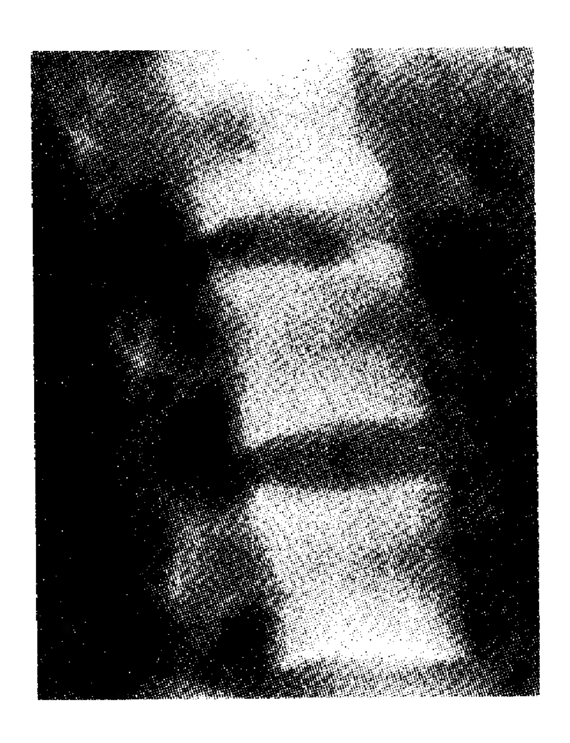


Рентгенограмма черепа у больного с ХПН и вторичным гиперпаратиреозом. Обратите внимание на костные кисты ("коричневые опухоли") на фоне специфичного ("перец с солью") рисунка костей черепа

4. Что такое рисунок "перец с солью" на костях свода черепа? Что такое "рыбьи позвонки" ("rugger jersey spine")?

Оба термина обозначают рентгенологическую картину при гиперпаратиреозе. Резорбция трабекул костей свода черепа выглядит на рентгенограмме как характерная испещренность костной ткани с участками пониженной плотности и участками склеро-

за, что и описывается как картина "перец с солью". "Рыбьи позвонки" (rugger-jersey spine) — это лентовидный остеосклероз верхнего и нижнего края позвонка.



"Рыбьи позвонки"

5. Как различить на рентгенограмме первичный и вторичный гиперпаратиреоз? Фиброзно-кистозный остеит — это термин, используемый при определении по рентгенограмме поднадкостничной резорбции кости при первичном гиперпаратиреозе. Сейчас для диагностики первичного гиперпаратиреоза выполняют биохимические анализы сыворотки крови, поэтому первичный гиперпаратиреоз выявляется раньше, чем появляются типичные изменения в костях. Этим объясняется тот факт, что поднадкостничная резорбция кости практически не наблюдается при первичном гиперпаратиреозе, а только при почечной остеодистрофии с вторичным гиперпаратиреозом.

Отличия первичного и вторичного гиперпаратиреоза

ПРИЗНАКИ	ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ	ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ
"Коричневые опухоли"	Часто	Редко
Остеосклероз	Редко	Часто
Хондрокальциноз	Часто	Редко
Периостит	Редко	Часто

Из: Resnik D., Niwayama G. Parathyroid disorders and renal osteodystrothy. Resnik D., Niwayama G. (eds). Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1988, 2219–2285.

При вторичном гиперпаратиреозе имеются дополнительные отличительные признаки почечной остеодистрофии — остеомаляция и кальцификация сосудов и мягких тканей.

6. Какие изменения в диете предупреждают развитие вторичного гиперпаратиреоза у больного ХПН?

- Ограничение потребления фосфатов.
- Включение в диету дополнительных количеств кальция (карбонат кальция).
- Прием 1,25-дигидроксивитамина D.

Если гиперпаратиреоз протекает тяжело, данные меры могут оказаться недостаточными. Тогда проводится лечение высокими дозами 1,25-дигидроксивитамина D. Если и это не приводит к успеху, для коррекции гиперпаратиреоза проводится субтотальная паратиреоидэктомия.

7. Что такое амилоидная артропатия при ПН?

β_2-Микроглобулин — это эндогенный структурный белок, который плохо проникает через стандартную мембрану диализатора и накапливается в больших количествах в организме при хроническом диализе. Он депонируется вокруг суставов, приводя к хронической артралгии и запястному туннельному синдрому. Эта хроническая артропатия чаще затрагивает сухожильные влагалища пальцев, плечевые, бедренные, лучезапястные суставы и редко — позвоночник. Накопление β_2-микроглобулина в области вращающей манжеты плеча и субакромиальной сумки ведет к появлению симптома болезненности при поколачивании.

Синовиальная жидкость без признаков воспаления, но может содержать примесь крови из-за использования в процессе диализа антикоагулянтов. При исследовании синовиальной жидкости или при биопсии и окраске Конго-ротом обнаруживаются фибриллы амилоида. На рентгенограммах видны большие подхрящевые кисты и эрозии костей. Использование при диализе мембран с большей проницаемостью отдаляет срок начала болезни, но не может ее предотвратить.

8. Какую роль играет алюминий в развитии почечной остеодистрофии?

На фоне ПН и гемодиализа алюминий, поступающий с пищей, не удаляется в достаточном количестве и накапливается в *osteoid lamellae* формирующейся кости и тормозит ее минерализацию, что приводит к остеомаляции. Клинически остеомаляция проявляется диффузной болью и способствует патологическим переломам. Рентгенологически это выглядит как снижение плотности кости и наличие зон Лузера (Looser). Для лечения используют хелатирующий препарат — дефероксамин. Необходимо учитывать и другие причины возникновения остеомаляции, например дефицит витамина D, хотя он и редок, так как все больные на хроническом диализе получают витамин D. Вторичный гиперпаратиреоз лечат активно, для предупреждения развития сопутствующего остеопороза.

9. Как предупредить вызываемую алюминием остеомаляцию при ПН?

1. Не использовать препараты, содержащие алюминий (большинство лекарств, связывающих фосфаты, антациды).
2. Убедиться, что больной получает достаточную дозу витамина D.
3. Поддерживать нормальную концентрацию 1,25-дигидроксивитамина D в плазме крови.
4. Поддерживать содержание алюминия в диализате < 20 мг/мл.
5. Часто измерять концентрацию алюминия в плазме крови.

10. У больного через три месяца после пересадки почки развился острый артрит коленного сустава. В данный момент лечение включает циклоспорин, азатиоприн и преднизон. Какова наиболее вероятная этиология боли в коленном суставе?

Описанная симптоматика характерна для острого подагрического артрита коленного сустава при использовании циклоспорина. Циклоспорин блокирует клиренс мочевой кислоты в почках и приводит к значительной гиперурикемии и подагре. При

микроскопии синовиальной жидкости в поляризованном свете отмечают негативное двойное лучепреломление множества внутриклеточных игловидных кристаллов, что и свидетельствует о подагре. Кроме того, можно увидеть положительное двойное лучепреломление ромбовидных кристаллов, характерных для псевдоподагры при вторичном гиперпаратиреозе и болезни отложения пирофосфата кальция (ПФК). Необходимо исключить наличие септического артрита, так как больной получает иммунодепрессанты. Показаны микроскопия суставной жидкости с окрашиванием по Граму и посев на флору, в том числе на грибки и возбудитель туберкулеза. Листериоз также надо рассматривать как причину указанной симптоматики.

11. Какое лечение нужно проводить больному с острым подагрическим артритом, развившимся после трансплантации почки?

Обычное лечение острого подагрического артрита и гиперурикемии нужно изменить следующим образом:

1. Нестероидные противовоспалительные средства усиливают почечную токсичность циклоспорина, и последний должен быть отменен.
2. У колхицина очень маленькая широта терапевтического действия, поэтому при почечной недостаточности его следует использовать с осторожностью.
3. Азатиоприн метаболизируется в печени под действием фермента ксантиноксидазы. Аллопуринол (ингибитор ксантиноксидазы) при их совместном применении ведет к резкому возрастанию содержания азатиоприна в сыворотке крови, подавлению костного мозга и цитопении. Поэтому при комбинации с аллопуринолом доза азатиоприна должна быть снижена на 75 %.
4. Системное введение кортикостероидов приводит к иммуносупрессии, и поэтому необходим тщательный контроль.
5. Если нет инфекционного процесса, то лучшее решение — внутрисуставное введение кортикостероидов.

12. Какие спондилоартропатии характерны для пациентов, находящихся на хроническом диализе?

Деструктивная спондилоартропатия характерна для больных только при длительном диализе и диагностируется по рентгенологической картине: уменьшение междискового пространства на разных уровнях с образованием эрозий и кист на прилежащих поверхностях позвонков, без значительного остеофитоза или склероза; кальцификация тканей, окружающих позвоночный диск. Чаще поражаются грудной и поясничный отделы позвоночника. Рентгенологически эрозии прогрессируют несколько недель и более с последующим формированием склероза. Диффузное поражение позвоночника наблюдается редко, хотя описано его полисегментарное поражение.

Данное состояние присуще больным с уремией до начала проведения диализа, но подобных проявлений нет у больных после пересадки почки. Большинство этих больных не предъявляют жалоб. Остальных беспокоят боли в области шеи, обусловленные радикулопатией шейного отдела позвоночника. Несмотря на выраженные изменения, выявляемые при рентгенологическом исследовании, зарегистрирован только один случай компрессии спинного мозга. При биопсии обнаруживают кристаллы кальция (кальция пирофосфаты или гидроксиапатиты) или β_2-микроглобулин. Имеются признаки гиперпаратиреоза, который играет определенную роль в развитии деструктивной спондилоартропатии.

13. Что такое третичный гиперпаратиреоз?

В обычных условиях нормальная или повышенная концентрация кальция по закону обратной связи ингибирует выделение паратгормона, что обеспечивает нормальную концентрацию кальция в крови. Третичный гиперпаратиреоз — следствие нарушения этой обратной связи, которое развивается на фоне длительно текущего вторичного гиперпаратиреоза. Пересадка почки часто выявляет третичный гиперпаратиреоз, поскольку секреция паратгормона остается повышенной, несмотря на нормализацию концентрации кальция в крови в связи с улучшением функции почки. Эта повышенная секреция паратгормона способствует дальнейшему разрушению кости и гиперкальциемии. Хирургическое лечение показано пациентам с неконтролируемым содержанием паратгормона в крови. Симптомы этого состояния такие же, как и при гиперкальциемии, вторичном гиперпаратиреозе, нефрокальцинозе или нефролитиазе. Операция выбора — субтотальная резекция паращитовидных желез.

14. В каких мягких тканях встречаются кальцификаты при почечной остеодистрофии?

Кальцификаты мягких тканей часто встречаются при почечной остеодистрофии. Они локализованы в разных тканях: в роговице, в конъюнктиве, во внутренних органах, в околосуставной ткани, в сосудах, под кожей. Кальцификаты развиваются, если произведение концентраций (в мг/дл) сывороточного кальция и фосфора превышает 70. Околосуставные и подкожные кальцификаты иногда достигают значительных размеров, особенно вокруг тазобедренного, коленного, плечевого, лучезапястного суставов; вызывают боли, ограничение подвижности суставов и предрасполагают к развитию инфекции. Кальцификация сосудов снижает кровоток, что приводит к язвам на коже или инфарктам тканей.

Химический состав зависит от места расположения кальцификата. Так, под кожей, в околосуставной ткани, в сосудах — это гидроксиапатит; в то время как во внутренних органах — магнийсодержащий казеозный материал.

15. Какие типы кристаллических депозитов встречаются у больных с почечными заболеваниями?

- Артрит от накопления **мочекислого натрия** (подагрический артрит) встречается реже, чем можно было ожидать исходя из того, что гиперурикемия — частая находка у больных с ПН.
- **Болезнь накопления пирофосфата кальция** (пирофосфатный артрит) иногда наблюдается при вторичном гиперпаратиреозе (реже, чем при первичном) и проявляется хондрокальцинозом коленного, лучезапястного суставов и лонного сращения, острой псевдоподагрой и/или дегенеративным артритом.
- **Вторичный оксалоз** редко развивается при длительно текущей ПН, характеризуется накоплением оксалатов во внутренних органах, кровеносных сосудах, костях, суставных хрящах, что может вызывать хронические полиартралгии. Оксалаты образуются из аскорбиновой кислоты и плохо удаляются при ХПН и диализе. Большинство случаев развития оксалоза можно предотвратить ограничением приема аскорбиновой кислоты. Лечение артропатии из-за накопления оксалата кальция с помощью НПВС, колхицина, внутрисуставного введения кортикостероидов или усиления диализа приводит только к небольшому улучшению состояния.

16. Как изменяются концентрации кальция, фосфата, 25-гидроксивитамина D и 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке при остеомаляции и синдромах гиперпаратиреоза?

	СА	PO_4	25-ВИТ D	1,25-ВИТ D	ИПГ	ЩФ
Почечная остеомаляция	↓	↓	↔	↓	↑↓	↑↓
Первичный гиперпаратиреоз	↑	↓↔	↔	↑↓	↑	↑
Вторичный гиперпаратиреоз	↓↔	↓↔	↔	↓	↑	↑↔
Третичный гиперпаратиреоз	↑	↑	↔	↓	↑↑	↑

↓ — снижение, ↑ — повышение, ↔ — нормальный уровень. Са — кальций; PO_4 — фосфат; 25-вит D — 25-гидроксивитамин D; 1,25-вит D — 1,25-дигидроксивитамин D; ИПГ — иммунореактивный паратиреоидный гормон; ЩФ — щелочная фосфатаза.

17. Требуется ли изменять дозу антиревматических препаратов у больных с ПН?

НПВС: ибупрофен, диклофенак, напроксен, фенопрофен, индометацин, кетопрофен, меклофенамат, толметин, пироксикам и салсалат преимущественно элиминируются печенью и не требуют изменения дозы в терминальной стадии ХПН. При использовании дифлунизала и сулиндака дозу снижают на 50 %, если скорость гломерулярной фильтрации < 10 мл/мин. НПВС – группа препаратов, которые усиливают ХПН опосредованно, ингибируя простагландины.

Иммуномодуляторы: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 10 мл/мин (т. е. при терминальной стадии ХПН) дозу *противомалярийных препаратов* снижают на 25 %. *Дапсон* следует принимать не каждый день, а через день, если СКФ ниже 50 мл/мин. *Сульфалазин* и *пероральные препараты золота* не требуют изменения дозы при ПН, однако препараты золота не рекомендуют назначать при терминальной стадии ХПН. *Препараты золота* не вводят в/м при СКФ < 50 мл/мин. Дозу *пеницилламина* снижают на 25–50 % при СКФ меньше 50 мл/мин и на 75 %, если препарат все же применяют (но не в терминальной стадии ХПН).

Иммунодепрессанты: *кортикостероидные средства* не требуют изменения дозы. Дозу *азатиоприна* снижают на 25 % при терминальной ХПН, аналогично дозу *циклофосфамида* снижают на 50 %. Введение *циклоспорина* продолжается в той же дозировке, хотя он способен усугублять проявления ПН. Доза *метотрексата* должна быть снижена на 50 %, если СКФ меньше 50 мл/мин (при ПН проводить лечение этим препаратом с осторожностью). Многие врачи при ПН его не используют.

Средства против подагры и другие: при терминальной стадии ХПН дозу *колхицина* снижают на 50 %. Лечение колхицином прекращают, если СКФ < 50 мл/мин. Дозу *аллопуринола* снижают на 50 % при СКФ < 50 мл/мин и на 50–75 % при терминальной стадии ХПН. *Пробенецид* и *сульфинпиразон* утрачивают свой урикурический эффект при СКФ 50 мл/мин и ниже, поэтому их отменяют. В терминальной стадии ХПН *бифосфонат* не назначают.

Избранная литература

Bardin T., Kuntz D. Dialysis arthropathy. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994, 7.26.

Bindi P., Chanard J. Destructive spondyloarthropathy in dialysis patients: An overview. Nephron, 55: 104–109, 1990.

Bland J. H., Fryrnoyer J. W., Newberg A. H. et al. Rheumatic syndromes in endocrine disease. Semin. Arthritis Rheum., 9: 23–61, 1979.

Bywaters E. G., Dixon A. S., Scott J. T. Joint lesions of hyperparathyroidism. Ann. Rheum. Dis., 22: 171–187, 1963.

Eastwood J. B., Pazianas M. Renal bone disease. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994, 7.36.1–7.36.4.

Galbraith S. C., Quarles L. D. Tertiary hyperparathyroidism and refractory secondary hyperparathyroidism. In: Favus M. J. (ed.). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 2nd ed. New York, Raven Press, 1993, 159–163.

Goodman W. G., Coburn J. W., Ramirez J. A. et al. Renal osteodystrophy in adults and children. In: Favus M. J. (ed.). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 2nd ed. New York, Raven Press, 1993, 304–323.

McGuire J. L. The endocrine system and connective tissue disorders. Bull. Rheum. Dis., 39: 1–8, 1990.

McGuire J. L., Lambert R. E. Arthropathies associated with endocrine disorders. In: Kelley W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1527–1544.

Ott S. M. Metabolic bone disease. In: Schumacher H. R., Klippel J. H., Koopman W. J. (eds). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 290–293.

Rafto S. E., Dalinka M. K., Schieber M. L. et al. Spondyloarthropathy of the cervical spine in long-term hemodialysis. Radiology, 166: 201–204, 1988.

Resnick D., Niwayama G. Parathyroid disorders and renal osteodystrophy. In: Resnick D., Niwayama G. (eds). Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 2nd ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1988, 2219–2285.

ГЛАВА 82. РЕВМАТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Mark Jarek, M.D.

1. Молодая женщина болеет системной красной волчанкой, которая была недавно диагностирована, и принимает малые дозы преднизона, напроксен и гидроксихлорохин с хорошим эффектом. Она решила родить ребенка и интересуется оптимальным временем для беременности и потенциальных ее осложнениях, осложнениях для плода?

Пациенткам с системной красной волчанкой (СКВ) нужно посоветовать зачать ребенка при минимальных проявлениях болезни или в период ремиссии на фоне постоянного поддерживающего лечения. Но тем не менее эти женщины имеют повышенный риск возникновения внутриутробной задержки развития плода, недоношенности и токсемии беременных. Вероятность обострения СКВ во время беременности равна 20–50 %, даже если при длительном течении болезни симптоматика не изменилась и проявления болезни незначительные. Поэтому ревматологу необходимо контролировать состояние пациенток во время беременности.

Больные с тяжелым течением СКВ, особенно с активным волчаночным нефритом, должны быть предупреждены о крайне высоком риске развития осложнений для матери и плода; им беременность противопоказана. Мертворождение увеличива-

ется в три раза, недоношенность отмечается даже при хорошем течении беременности. Имеются данные, что вероятность рождения мертвого ребенка не снижается, даже при отсутствии активного волчаночного нефрита. При успешной терапии СКВ уровень бесплодия не повышается.

2. Как отличить волчаночный нефрит от токсемии беременных?

Токсемия беременных обычно начинается в третьем триместре беременности и проявляется артериальной гипертензией, протеинурией, отеками; в тяжелых случаях — коагулопатией потребления, микроангиопатической гемолитической анемией, судорогами. Дифференциальная диагностика сложна, так как и при эклампсии, и при волчаночном нефрите отмечаются тромбоцитопения, гемолитическая анемия, артериальная гипертензия и почечная недостаточность с протеинурией. Отсутствие таких признаков СКВ, как артрит, кожные проявления, обнаружение эритроцитарных цилиндров в моче и стабильная концентрация антиДНК-антител делают диагноз эклампсии более вероятным.

Концентрация комплемента повышается при нормальной беременности, но снижается при СКВ независимо от обострения заболевания и не является диагностическим признаком, так же как и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), которая увеличена при беременности и при СКВ. Протеинурия встречается при нормальной беременности из-за физиологического увеличения почечного кровотока и сочетается с нормальным при беременности повышением клиренса креатинина с соответствующим снижением концентрации креатинина в плазме крови. Нефропатия (токсемия) беременных не требует лечения после родов, в то время как при волчаночном нефрите проводится терапия высокими дозами кортикостероидов, часто в сочетании с азатиоприном в период беременности и циклофосфамидом после ее завершения.

Клинические признаки, позволяющие отличить протеинурию из-за гипертензии беременных (ГБ) и протеинурию из-за активного волчаночного гломерулонефрита (АВГ)

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГБ	АВГ
Артериальное давление	Высокое	Нормальное или высокое
Число тромбоцитов	Низкое или нормальное	Низкое или нормальное
Уровень комплемента	Повышен или нормальный	Нормальный или снижен
Уровень мочевой кислоты	Высокий	Высокий или нормальный
Уровень протеинурии	Высокий	Высокий
Гематурия	Макроскопическая, без цилиндров	Микроскопическая, с цилиндрами
АнтиДНК-антитела	Нормальный, стабильный уровень	Увеличивающийся или высокий уровень
Другие СКВ-симптомы	Нет	Есть

3. Влияет ли развитие СКВ в период беременности на ее исход?

Прогноз для плода плохой, повышение риска антенатальной гибели плода на 45 % и выше. Течение беременности часто тяжелое, особенно если волчаночный нефрит развивается впервые.

4. Пациентка, страдающая СКВ и получающая поддерживающее лечение преднизоном (5 мг/сут), напроксеном (500 мг/сут) и гидроксихлорохином (400 мг/сут), беременна. Нужно ли изменить дозировки препаратов?

Низкие дозы преднизона (5–10 мг/сут) обычно хорошо переносятся во время беременности и преупреждают обострение СКВ при беременности и после родов. НПВС

широко использовались ранее при угрозе прерывания беременности без тяжелых побочных эффектов (хотя сообщалось о преждевременном закрытии артериального протока, многоводии, развитии респираторного дистресс-синдрома, легочной гипертензии и гибели плода после лечения индометацином). Нет убедительных доказательств того, что аспирин, индометацин, диклофенак, дифлунизал или сулиндак вызывают пороки развития плода, а фенилбутазон — хромосомные аберрации, хотя в экспериментах на животных отмечались врожденные пороки — расщепления губы, твердого и мягкого нёба.

Низкие дозы аспирина (80 мг/сут) безопасны и способны эффективно предупреждать преэклампсию и внутриутробную задержку развития плода. Высокие дозы аспирина, назначенные непосредственно перед родами, вызывают увеличение их продолжительности, анемию, повышение кровопотери у матери во время родов с возрастанием в последующем риска геморрагий у новорожденного. В материалах Первой Международной конференции по ревматическим заболеваниям и беременности содержатся рекомендации перехода на малые дозы преднизона (< 20 мг/сут) по крайней мере за 2 мес до родов для поддерживающей терапии многих ревматических заболеваний во время беременности. Хлорохин и гидроксихлорохин противопоказаны при беременности из-за высокого риска выкидыша, повреждения сетчатки, поражения слуха и развития врожденных уродств (однако есть сообщения и о благополучных родах).

5. Можно ли использовать НПВС, кортикостероиды и противомалярийные препараты во время кормления грудью?

- **Аспирин** в дозе больше 325 мг существенно повышает концентрацию салицилатов в плазме крови плода, и поэтому его необходимо использовать с осторожностью во время кормления грудью.
- **НПВС** можно назначать кормящим матерям.
- **Кортикостероиды** обнаруживаются в грудном молоке (до 20–30 % дозы, принятой матерью). Женщины, которым назначены кортикостероиды, могут кормить грудью, но необходимо соблюдать 4-часовой интервал между приемом препарата и кормлением при дозе больше 20 мг.
- **Противомалярийные препараты** противопоказаны во время кормления, так как они накапливаются в крови ребенка и вызывают токсическое поражение сетчатки.

6. Какие иммуномодуляторы можно назначать во время беременности и лактации?

Сульфалазин использовался при лечении воспалительных заболеваний кишечника во время беременности и лактации без побочных явлений. Доказательств безопасности применения этого препарата при ревматических заболеваниях и беременности нет, поэтому использовать его надо с предосторожностями (контроль состояния). Рекомендуется добавлять препараты фолиевой кислоты.

В опытах на животных наблюдалось тератогенное действие **солей золота**, но у человека врожденные аномалии вследствие применения подобных препаратов бывают очень редко. Тем не менее большая длительность использования и потенциальная токсичность препаратов золота удерживают от их назначения во время беременности. Препараты золота экскретируются с материнским молоком (20 % от дозы) и должны назначаться с осторожностью в течение всего периода кормления грудью.

Азатиоприн использовали у больных после пересадки почки, при опухолях кроветворной системы, хронических заболеваниях кишечника и волчаночном нефрите во время беременности. Фетоплацентарный барьер защищает плод, тем не менее описаны различные побочные эффекты его применения: внутриутробная задержка развития плода, цитопения, оппортунистические инфекции. Азатиоприн допустимо использовать только у больных с тяжелым угрожающим жизни течением (волчаночный нефрит) ревматических заболеваний. Необходимо наблюдать за пациенткой в течение всего срока беременности и после родов. Азатиоприн выявляли в материнском молоке, и поэтому кормить грудью при его приеме небезопасно.

7. Какие препараты использовать нельзя?

При приеме **пеницилламина** пациентками с болезнью Вильсона и цистинурией изредка отмечались тяжелые заболевания соединительной ткани у плода.

С действием **метотрексата** связано большое число спонтанных абортов и аномалий при рождении. В материнское молоко экскретируется малое количество препарата, но врачи не рекомендуют кормление грудью во время приема метотрексата.

Циклофосфамид и **хлорамбуцил** противопоказаны во время беременности из-за высокого риска тератогенного эффекта в первом триместре и подавления костного мозга новорожденного, инфекций и геморрагий в поздние сроки беременности. Циклофосфамид вызывает зависимое от возраста плода токсическое поражение гонад. **Хлорамбуцил** не проникает в материнское молоко, однако нет убедительных данных, позволяющих рекомендовать его использование во время лактации.

Циклоспорин проходит через плаценту и вызывает внутриутробную задержку развития плода и недоношенность. Он, возможно, не дает тератогенного эффекта, но противопоказан при беременности и кормлении грудью.

8. Влияют ли пероральные контрацептивы на активность процесса при СКВ?

Пероральные контрацептивы влияют на течение СКВ:

- женщины детородного возраста болеют СКВ наиболее тяжело;
- тяжесть болезни изменяется в различные периоды менструального цикла;
- во время беременности часто отмечается обострение СКВ;
- больные с синдромом Кляйнфельтера и СКВ имеют повышенную концентрацию женских половых гормонов.

Несмотря на все эти данные, действие пероральных контрацептивов на активность СКВ спорно. При использовании низких доз пероральных контрацептивов все же существует небольшой риск провокации обострения СКВ (особенно при наличии волчаночного нефрита), поэтому пациенткам с СКВ рекомендуется использовать другой метод контрацепции. При применении только прогестероновых препаратов не отмечено связи с частотой обострений СКВ. Использование низких доз эстрогенов с целью заместительной терапии у женщин в постменопаузе не усугубляет течения СКВ, и хотя имеется небольшой риск обострения процесса, он компенсируется положительными эффектами эстрогенов у пациенток данной группы.

9. Опишите клинические проявления и типичные лабораторные данные у младенцев с красной волчанкой новорожденных (КВН).

Чаще всего поражаются кожа, сердце и печень. Гемолитическая анемия и тромбоцитопения редки. Кожная сыпь напоминает таковую при подострой кожной красной волчанке. Наиболее распространенный тип поражения сердца — это полная врожденная блокада, но проявления сердечной недостаточности (из-за снижения сокра-

тимости миокарда) также наблюдаются в период новорожденности. Заболеваемость и смертность при КВН высоки из-за полной врожденной блокады сердца, которая в противоположность другим симптомам не поддается лечению, и половине пациентов требуется имплантация электрокардиостимулятора. Смертность в этой группе больных достигает 20–30 %, в том числе из-за нарушения работы кардиостимулятора. Во втором триместре беременности анти-Ro-(SS-A) и анти-La-(SS-B) материнские антитела проникают через плаценту и связываются с клетками проводящей системы сердца плода, вызывая воспалительное повреждение. Болезнь клинически развивается у 5 % детей от матерей с высокой концентрацией этих антител. При подозрениях на КВН, необходимо провести эхокардиографию плода и, если блокада сердца или сердечная недостаточность подтвердятся, необходимо внимательно наблюдать за плодом. При ухудшении состояния и при его зрелости, показано родоразрешение. Отмечены случаи успешного лечения (внутриматочного) миокардита и блокады сердца плода дексаметазоном или бетаметазоном, которые являются препаратами выбора. Они не инактивируются плацентой и в активной форме поступают в фетальный кровоток. Эффективность постнатальной терапии пульс-дозами стероидов, обменными трансфузиями крови и в/в введением гаммаглобулина недостаточно изучена. Ни одна из профилактических мер при последующих беременностях не признана эффективной. Основное аутоиммунное поражение у матерей детей с КВН — это субклинический первичный синдром Шегрена.

10. Как изменяется течение ревматоидного артрита во время беременности?

Течение ревматоидного артрита (РА) улучшается в среднем у 75 % больных, что чаще встречается в первом триместре беременности и наблюдается также при последующих беременностях. К сожалению, улучшение кратковременное, и у 90 % пациенток происходит обострение через 6 мес после родов. У 20 % больных начало РА отмечено именно во время беременности и у 10 % — после родов. Наличие связи между РА и беременностью, так же как и преобладание среди заболевших женщин репродуктивного возраста (4 : 1), говорит о влиянии гормонов на возникновение РА. Во многих клинических исследованиях изучался эффект пероральных контрацептивов на начало и тяжесть течения ревматоидного артрита, их результаты на сегодняшний день противоречивы и не объясняют положительный эффект пероральных контрацептивов в предупреждении и лечении ревматоидного артрита.

11. Влияет ли наличие ревматоидного артрита на фертильность и частоту осложнений при беременности?

Частота бесплодия не увеличивается у беременных с ревматоидным артритом, так же как и нет возрастания частоты осложнений у матери и плода.

12. Как системный склероз влияет на репродуктивную функцию и частоту осложнений при беременности?

При системном склерозе частота случаев бесплодия увеличивается в 2–3 раза. Количество случаев бесплодия больше. Но это увеличение минимально при первичной болезни Рейно и при феномене Рейно у больных, предрасположенных к развитию системного склероза в будущем. При системном склерозе увеличивается частота возникновения недоношенности и гипотрофии плода. У небольшого количества женщин течение заболевания ухудшается во время беременности. Наиболее тяжелое осложнение — развитие почечного криза при склеродермии. Это сочетается с высоким уровнем заболеваемости и смертности плода и матери.

21 Зак. 3514

13. Что можно предпринять в отношении беременной со склеродермией?

Пациентки с системным склерозом должны наблюдаться на предмет возникновения осложнений во время беременности. И хотя беременность, как правило, протекает гладко, генерализованное поражение органов и систем при системном склерозе в значительной степени влияет на течение послеродового периода и последующую помощь новорожденному.

Проблемы у беременных при системном склерозе

ПОРАЖЕННЫЙ ОРГАН(Ы)	ПРОБЛЕМЫ
Кожа	Плотная передняя стенка брюшной полости, трудности с постановкой артериального и/или венозного катетеров, оксиметрией, трудно держать ребенка на руках
Кератоконъюнктивит	Кератит
Микростомия	Интубация трахеи через рот
Телеангиэктазии сосудов носа	Кровотечение
Скелетная мускулатура	Слабость мышц, продолжительная блокада моторных нервов местными анестетиками
Сердце	Сердечная недостаточность
Легкие	Нарушения дыхания, легочная гипертензия
Почки	Почечная недостаточность, артериальная гипертензия
Пищевод	Усиление дисфагии, риск аспирации
Тонкий кишечник	Мальабсорбция
Толстый кишечник	Запоры, недержание кала

14. Каковы клинические проявления синдрома антифосфолипидных антител (САА)?

Синдром антифосфолипидных антител клинически связан с развитием тромбоцитопении, рецидивирующего артериального и/или венозного тромбоза и повторной невынашиваемости. Это заболевание встречается как самостоятельная болезнь (первичный), так и в связи с СКВ и другими ревматическими заболеваниями. Синдром характеризуется продукцией аутоантител против отрицательно заряженных фосфолипидов. Эти антитела определяются различными лабораторными тестами и могут отражать активность и специфичность продукции антител.

- IgG или IgM антикардиолипиновые антитела (аКЛ) обнаруживаются методом ферментной иммуносорбции (ELISA).
- Увеличенное активированное парциальное тромбопластиновое время, которое не возвращается к норме при смешивании с нормальной плазмой (волчаночный антикоагулянт).
- Ложноположительный тест на быстрый плазменный реагин (RPR).
- Увеличение времени реакции крови с разведенным ядом гадюки Рассела.

15. Как синдром антифосфолипидных антител протекает у беременных?

Как установлено недавно проведенными проспективными исследованиями, в первый пренатальный визит по меньшей мере один из признаков синдрома наличия антифосфолипидных антител обнаруживают у 24 % пациенток малого акушерского риска. Наличие антикардиолипиновых антител IgG (аКЛ), которое наблюдалось у 5 % матерей, связывали с потерей плода (потеря плода 28 %, RR 3,5). Но в дальнейшем при выявлении у матерей антикардиолипиновых антител IgG (аКЛ) подтвержден факт увеличения частоты развития осложнений у матери, уменьшения массы тела детей при рождении и низкой оценки по шкале Апгар. Поэтому скрининг паци-

енток без симптомов на это заболевание в настоящее время не проводится. Первородящие и женщины, у которых предыдущие роды закончились успешно, имеющие синдром антифосфолипидных антител, не требуют профилактического лечения, хотя за ними нужно наблюдать во время всей беременности (рост плода и его активность). Медленный темп роста плода или уменьшение объема амниотической жидкости являются предостерегающими симптомами. Ряд авторов считают тромбоцитопению признаком поражения плода, хотя диагностическая ценность этого явления не определена. Если внутриутробная задержка развития плода и тромбоцитопения не могут быть объяснены наличием СКВ или анамнезом предыдущих беременностей, которые закончились гибелью плода, необходимо провести профилактическое лечение аспирином (85 мг/сут) или гепарином (10 000–20 000 ЕД два раза в день п/к). Высокие дозы преднизона (> 40 мг/сут) менее эффективны при синдроме антифосфолипидных антител, неосложненном активной системной красной волчанкой.

16. Женщина 35 лет в третьем триместре беременности жалуется на возникшие месяц назад односторонние боли в области тазобедренного сустава. Боль ноющая, постоянная и не проходит в покое и в положении на спине. При физикальном обследовании отмечены неуверенная походка, нормальная амплитуда движений в суставе, возникновение небольшой болезненности при максимальном сгибании и внутренней ротации. Рефлексы, чувствительность и моторика в норме. Обычные лабораторные тесты без патологии, кроме увеличения СОЭ до 50 мм/ч. Как обследовать пациентку? Каков предварительный диагноз?

Увеличенная СОЭ — нормальное явление в третьем триместре беременности, не подтверждающее наличия инфекции тазобедренного сустава. Против диагноза септического артрита свидетельствует хронический характер болей, нормальная амплитуда движений в суставе и нормальный анализ крови; поэтому артроцентез не показан. Целесообразным с диагностической точки зрения было бы проведение рентгеновского исследования тазобедренного сустава с экранированием плода. На рентгенограмме возможно выявились бы очаги односторонней значительной остеопении головки бедра и вертлужной впадины. Это **преходящий остеопороз беременных (ПОБ).**

ПОБ — редкое состояние неизвестной этиологии, которое чаще всего затрагивает тазобедренные суставы (левый чаще, чем правый), но может отмечаться поражение коленного и плечевого суставов. Как правило, наблюдается у молодых женщин. Покой, соблюдение рекомендации не носить тяжести и прием ацетаминофена дают временное облегчение. Боль и остеопения проходят после родов. Изотопное сканирование, компьютерная томография и магнитно-резонансное исследование — более чувствительные методы диагностики, чем обзорная рентгенография на начальном этапе болезни, но они противопоказаны во время беременности. Кроме того, эти методики позволяют диагностировать остеонекроз головки бедренной кости, который имеет схожие клинические проявления.

Избранная литература

Bobrie G. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. Am. J. Kidney Dis., 4: 339–343, 1987.

Brooks P. M., Needs C. J. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. Bailliere's Clin. Rheumatol., 4: 156–169, 1990.

Buyon J. P., Yaron M., Lockshin M. D. First International Conference on Rheumatic Diseases in Pregnancy. Arthritis Rheum., 36: 59–64, 1993.

Carreira P. E., Gutierrez-Larraya F., Gomez-Reino J. J. Successful intrauterine therapy with dexamethasone for fetal myocarditis and heart block in a woman with systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 20: 1204–1207, 1993.

Floyd R. C. Autoimmune diseases in pregnancy. Obstet. Gynecol. Clin. North Am., 4: 719–732, 1992.

Groff G.D. Hip pain during pregnancy. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology, London, Mosby Europe, 1994, 5.15.6–5.15.7.

Julkunen H. A. Oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: Side-effects and influence on the activity of SLE. Scand. J. Rheumatol., 20: 427–433, 1991.

Lockshin M. D. Pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby Europe, 1994.

Lynch A., Marlar R., Murphy J. et al. Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome—A prospective study. Ann. Intern. Med., 120: 470–475, 1994.

Ostensen M. Treatment with immunosuppressive and disease modifying drugs during pregnancy and lactation. Am. J. Reprod. Immunol., 28: 148–152, 1992.

Rider L. G., Buyon J. P., Rutledge J., Sherry D. D. Treatment of neonatal lupus: Case report and review of the literature. J. Rheumatol., 20: 1208–1211, 1993.

Rubbert A. Pregnancy course and complications in patients with systemic lupus erythematosus. Am. J. Reprod. Immunol., 28: 205–207, 1992.

Silman A. J. Pregnancy and scleroderma. Am. J. Reprod. Immunol., 28: 238–240, 1992.

Soscia P. N., Zurier R. B. Drug therapy of rheumatic diseases during pregnancy. Bull. Rheum. Dis., 41: 12–13, 1992.

Waltuck J., Buyon J. P. Autoantibody-associated congenital heart block: Outcome in mother and children. Ann. Intern. Med., 120: 544–551, 1994.

Wong K. L., Chan F. Y., Lee C. P. Outcomes of pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus—A prospective study. Arch. Intern. Med., 151: 269–273, 1991.

ГЛАВА 83. С МИРУ ПО НИТКЕ

James D. Singleton, M.D.

1. Перечислите периодические синдромы. Почему они сгруппированы вместе?

- Интермиттирующий гидрартроз.
- Палиндромный ревматизм.
- Семейная средиземноморская лихорадка.
- Синдром Титце.

Они отнесены в одну группу, потому что имеют четыре сходных признака: 1) интермиттирующий артрит с периодами ремиссии и обострений; 2) клинические проявления полностью исчезают во время ремиссии; 3) редко приводят к повреждению сустава; 4) причина их возникновения неизвестна.

2. Все ли интермиттирующие артриты могут быть отнесены к периодическим синдромам?

Нет. Многие другие заболевания сопровождаются периодическими отеками суставов и другими характерными проявлениями периодических синдромов. Среди них есть и болезни, вызванные механическими и инфекционными факторами. Поэтому необходимо помнить о большом их числе при проведении дифференциальной диагностики у больных с интермиттирующими артритами.

Периодические синдромы
- Интермиттирующий гидрартроз
- Палиндромный ревматизм
- Семейная средиземноморская лихорадка

Артропатии накопления кристаллов (кристаллические артропатии)
- Подагра
- Болезнь накопления пирофосфата кальция/псевдоподагра
- Болезнь накопления гидроксиапатита

Саркоидоз

Спондилоартропатии
- Реактивный артрит
- Энтеропатический артрит

Инфекции
- Болезнь Лайма
- Болезнь Уиппла

Механические причины
- Разболтанность суставов
- Разрыв мениска(ов)

3. Опишите характерные симптомы интермиттирующего гидрартроза.

Отмечается периодическое накопление жидкости в полости сустава с регулярными промежутками времени, часто совпадающими с началом месячных у женщин. Поражаются коленные или другие крупные суставы в течение 12–24 ч, дискомфорт и признаки воспаления минимальны или отсутствуют. Нет системной симптоматики. Не разработаны и не обоснованы методы лечения для предупреждения или прерывания атак. Приступы могут наблюдаться в течение многих лет.

4. Каковы данные лабораторных и рентгеновского исследований при интермиттирующем гидрартрозе?

Лабораторные данные, включая СОЭ, без отклонений от нормы даже во время атаки. Анализ синовиальной жидкости нормальный или с незначительными признаками воспаления (небольшой рост числа полиморфно-ядерных лейкоцитов). Увеличение количества жидкости в полости сустава можно выявить на рентгенограмме, но другие признаки поражения сустава становятся заметны при длительном течении болезни.

5. Что такое палиндромный ревматизм?

Палиндромный ревматизм — рецидивирующий синдром острого артрита и периартрита. “Палиндромный” обозначает рецидивирующий. Это слово из греческого языка и переводится оно как “возвращающийся”. Термин был введен Генчем (Hench) и Розенбергом (Rosenberg) в 1944 г. для описания характера синдрома. Они предпочитали называть болезнь ревматизмом, а не артритом, поскольку часто поражаются околосуставные ткани и изредка присутствуют подкожные узелки.

6. Как клинически различить палиндромный ревматизм и интермиттирующий гидрартроз?

Палиндромный ревматизм, как и интермиттирующий гидрартроз, поражает и мужчин и женщин, часто начинается в возрасте 30–40 лет с заболевания коленных суставов. Системная симптоматика для него не характерна, атаки нерегулярны и поражаются несколько суставов (обычно 2–5). Последовательность вовлечения в процесс

суставов у каждого пациента индивидуальна. Признаки заболевания могут появиться в одном суставе, а в другом уменьшаться. Атаки начинаются внезапно с довольно интенсивной боли, которая достигает пика в течение нескольких часов. Признаки воспаления (отек, местное повышение температуры, покраснение) присоединяются после начала болевого приступа. Могут захватываться также мелкие суставы кисти и стоп, височно-нижнечелюстные суставы. В противоположность интермиттирующему гидрартрозу отмечаются воспаление околосуставных тканей (встречается у $^1/_3$ пациентов) и наличие подкожных узелков.

7. Каковы лабораторные данные и рентгенологическая картина при палиндромном ревматизме?

СОЭ и содержание других маркеров острой воспалительной реакции могут увеличиваться во время атаки и быть в норме в период ремиссии. Содержание сывороточного комплемента нормальное. Было проведено несколько исследований синовиальной жидкости при палиндромном ревматизме. Обнаруживают увеличение количества лейкоцитов от нескольких сотен до нескольких тысяч (с тяжестью симптоматики корреляция плохая). На рентгенограмме выявляется только отек мягких тканей.

8. Как лечить палиндромный ревматизм?

НПВС облегчают симптоматику, но не могут предупредить возникновение атак. Было апробировано много препаратов, но лучший эффект обнаружен при использовании инъекционных препаратов солей золота. Хороший клинический результат описан при применении противомалярийных средств, колхицина, сульфасалазина и пеницилламина.

9. Опишите течение палиндромного ревматизма.

Течение заболевания вариабельно. Менее чем в 10 % случаев излечение спонтанное. Некоторые пациенты страдают много лет. У 30–50 % пациентов палиндромный ревматизм переходит в хронический воспалительный артрит, обычно ревматоидный артрит. Реже обнаруживаются СКВ, другие заболевания соединительной ткани или ставится диагноз соответствующей болезни накопления кристаллов (подагра, псевдоподагра, накопление гидроксиапатита).

10. Какие признаки свидетельствуют о возможности развития у больного с палиндромным ревматизмом ревматоидного артрита?

Наличие сывороточного ревматоидного фактора, постоянных ревматоидных узелков, положительный тест на HLA-DR4-антитела свидетельствует о переходе палиндромного ревматизма в ревматоидный артрит. Отмечаются и другие симптомы, которые тоже могут быть предикторами развития ревматоидного артрита,— выраженная системная симптоматика; постоянное, упорное повышение СОЭ; наличие в семье больных ревматоидным артритом. При исследовании синовиальной жидкости таких признаков-предшественников не обнаружено.

11. Что такое семейная средиземноморская лихорадка?

Семейная средиземноморская лихорадка — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу и характеризующееся нерегулярными приступами лихорадки при наличии одного и более воспалительных очагов. Болезнь начинается в детстве и встречается у людей из этнических групп Восточного Средиземноморья. Чаще болеют мужчины. Амилоидоз нередок у некоторых этнических групп Средиземноморья и может быть единственным фенотипическим проявлением этого заболевания. До вне-

дрения в практику колхицина амилоидоз стал причиной смерти 99 % из более чем 500 больных, и в одном исследовании было выявлено, что 90 % смертей приходится на людей в возрасте до 40 лет.

12. Каковы клинические признаки семейной средиземноморской лихорадки?

Лихорадка	100 %
Перитонит	85–97 %
Артрит	50–77 %
Плеврит	33–66 %
Рожеподобная сыпь	46 %
Лимфаденопатия	1–6 %

Отмечено, что асептический менингит также является признаком заболевания, а увеличение селезенки (33 %) происходит вследствие амилоидоза.

13. Опишите клинику артрита при семейной средиземноморской лихорадке.

Наиболее типичны преходящие атаки артрита одного коленного или одного из других крупных суставов. Полиартрит встречается у 20 % больных. Артрит может длиться долго — недели или месяцы (около 8 % пациентов), и последующие атаки похожи на предыдущие. Характерными для диагноза средиземноморской семейной лихорадки чертами являются: локализованная боль, острая болезненность при дотрагивании до сустава и выраженное нарушение его функции, не соответствующее степени отека сустава. Интересно, что повышение местной температуры в области сустава и его покраснение отсутствуют.

14. Как лечить артрит при семейной средиземноморской лихорадке?

В период между атаками восстановление функции сустава полное, его деструкция встречается редко. Однако при длительном эпизоде болезни с поражением тазобедренного сустава вероятность восстановления функции низка, и может потребоваться хирургическое вмешательство. Временное облегчение суставной боли может быть достигнуто аналгетиками, но с учетом рецидивирующего характера заболевания наркотические аналгетики не показаны. Кортикостероиды неэффективны, и это служит еще одним диагностическим признаком. Для лечения мышечной атрофии, возникающей из-за иммобилизации конечности, используется физиотерапия.

15. Чем отличается синдром Титце от костохондрита?

При синдроме Титце отмечаются боль, болезненность при пальпации и отек суставов грудной клетки, обычно реберно-хрящевых соединений. Костохондрит — более частый синдром поражения реберно-хрящевых соединений, сопровождающийся болью при движении и болью при пальпации, без объективных признаков воспаления. Синдром Титце чаще бывает у женщин, в 80 % случаев поражается одно сочленение, реже с двух сторон, распространяясь на соседние с одной стороны грудины.

16. Какова причина синдрома Титце? Какой метод лечения предпочтителен?

Синдром Титце не связан с укусами "мухи Tietze". Причина его неизвестна, хотя в одном исследовании отмечено его возникновение в 90 % случаев после приступов кашля. Дифференциальную диагностику следует проводить с костно-хрящевой сепарацией, обусловленной кашлем, эмболией легочной артерии и пневмотораксом, ревматоидными, септическими и другими артритоподобными заболеваниями, опухолями костей и мягких тканей. Лечение — местные инъекции глюкокортикоидов.

17. Опишите травматический синовит из-за присутствия инородных тел.

Это воспалительная реакция синовии (или сустава, или околосуставной сумки, или влагалища сухожилия) на внедрение инородного материала. Чаще возникает в результате травмы, но может быть и последствием хирургического вмешательства.

18. Перечислите наиболее частые инородные тела, вызывающие синовит.

Шипы, колючки растений, деревянные щепки, иглы морского ежа. Другие идентифицированные материалы: рыбьи кости, фрагменты хитина, камешки, гравий, осколки кирпичей, свинцовая дробь, стекло, стекловолокно, пластик, резина. Хирургические материалы — металлические осколки, цемент (метилметакрилат) и силикон.

19. Назовите пять видов занятий, при которых существует риск возникновения травматического синовита из-за инородных тел.

Профессиональное рыболовство, профессиональное ныряние, отдых на море, фермерство, садоводство.

20. Опишите клинические, лабораторные и рентгенологические признаки данного синовита.

Чаще поражаются коленные суставы и суставы рук. Начало внезапное с боли в области травмы, хотя пациент может и не помнить об обстоятельствах и месте травмы, когда об этом спросит врач. На прием приходят уже с явлениями либо острого синовита (длительность несколько дней), либо хронического, длящегося несколько месяцев или даже лет (особенно при травматическом синовите коленного сустава). СОЭ нормальная, а синовиальная жидкость имеет явную воспалительную реакцию с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов. На рентгенограмме можно увидеть отек мягких тканей и рентгеноконтрастные инородные тела (металл, рыбьи кости, иглы морского ежа), но не дерево, пластик или шипы растений. Хронические явления периартикулярного остеопороза, остеолиза, остеосклероза и периостального синтеза кости могут имитировать остеомиелит или опухоль кости.

21. Как распознавать и лечить травматический синовит?

Примерно у $^2/_3$ пациентов с хроническим и рецидивирующим травматическим синовитом из-за возможного присутствия инородных частиц необходимо провести для диагностики и лечения хирургическую биопсию с синовэктомией. Ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансное исследование показаны при травматическом синовите с нерентгенконтрастными инородными телами. Требуется выполнить бактериологическое (включая определение микобактерий туберкулеза) и гистологическое исследование тканей. Микроскопия в поляризованном свете применяется для обнаружения двойного лучепреломления фрагментов растительного происхождения, игл морского ежа и полиметилметакрилата.

22. Множественный ретикулогистиоцитоз — редкое заболевание кожи и суставов. Опишите его кожные проявления.

При этом заболевании отмечаются твердые узелки красновато-бурого или желтого цвета наиболее часто на лице, руках, ушных раковинах, плечах, волосистой части головы, шеи и грудной клетки. Эти узелки могут увеличиваться и уменьшаться в размерах или даже совсем исчезать. Классический признак болезни — припухлость околоногтевых лож по типу "коралловых бус". У $^2/_3$ пациентов поражение кожи возникает через месяцы или годы после начала артрита.

23. Что общего и каковы различия между артритом при множественном ретикулогистиоцитозе и ревматоидным артритом?

Подобно ревматоидному артриту, артрит при множественном ретикулогистиоцитозе является хроническим, воспалительным, симметричным заболеванием нескольких суставов. Он поражает суставы рук и позвоночника и приводит к их разрушению. Женщины болеют чаще мужчин, и болезнь начинается в среднем возрасте. Однако в отличие от ревматоидного артрита присутствует выраженный синовит и происходит деструкция дистальных межфаланговых суставов, которые приводят к тяжелым деформирующим сустав увечьям у $^1/_3$ пациентов. Лечение глюкокортикоидами неэффективно. В отличие от ревматоидного артрита, на рентгенограмме при множественном ретикулогистиоцитозе заметны хорошо ограниченные эрозии кости, расширение внутрисуставного пространства и отсутствие или разрежение костной ткани, мало соответствующее степени деструкции.

24. Назовите симптомы, связанные со множественным ретикулогистиоцитозом.

Реакция Манту положительна у 50 % больных, но активный туберкулез наблюдался только в двух случаях.

- Ксантелазма отмечена у $^1/_3$ пациентов.
- У 25 % диагностированы злокачественные новообразования.

Рак может предшествовать, сопутствовать или возникать после развития множественного ретикулогистиоцитоза. Лечение опухолевого процесса приводило к улучшению у некоторых больных со множественным ретикулогистиоцитозом.

25. Какие характерные признаки множественного ретикулогистиоцитоза находят при биопсии кожи и синовии?

Характерными признаками множественного ретикулогистиоцитоза являются скопления многоядерных гигантских клеток и зернистых гистиоцитов, имеющих вид толченого стекла. Цитоплазма этих клеток содержит ШИК-положительный материал, возможно содержащий мукопротеины или гликопротеины. Такая тканевая реакция позволяет предполагать, что множественный ретикулогистиоцитоз – это гистиоцитарно-гранулематозный ответ на еще не идентифицированный стимул. Реакция окрашивания черным суданом также положительна. Ранее предполагалось, что это одна из болезней накопления липидов, однако не удалось обнаружить соответствующие аномалии сывороточных и внутриклеточных липидов.

26. Как лечить множественный ретикулогистиоцитоз?

Заболевание редкое, и не проведено проспективных исследований, поэтому не выработано эффективной схемы лечения. У пациентов с легкой формой заболевания проводят симптоматическую терапию НПВС и другими ненаркотическими аналгетиками. К несчастью, у 40–50 % пациентов развивается выраженная деструкция сустава. При использовании цитостатиков (циклофосфамид, хлорамбуцил) отмечена частичная или полная ремиссия. Местное применение нитроглицериновой мази привело к значительному улучшению кожных проявлений у одного пациента.

Избранная литература

Ben-Chetrit E., Levy M. Colchicine prophylaxis in familial Mediterranean fever: Reappraisal after 15 years. Semin. Arthritis Rheum., 20: 241–246, 1991.

Ferriero-Seoane J. L. Foreign body synovitis. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 294–295.

Ginsburg W. W., O'Duffy J. D. Multicentric reticulohistiocytosis. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 1444–1447.

Hench P. S., Rosenberg E. F. Palindromic rheumatism. Arch. Intern. Med., 73: 293–321, 1944.

Lightfoot R. W. Intermittent and periodic arthritic syndromes. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 1121–1137.

Pinals R. S. Periodic syndromes. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 208–209.

Reginato A. J., Ferreiro J. L., O'Connor C. R. et al. Clinical and pathologic studies of twenty-six patients with penetrating foreign body injury to the joint, bursae, and tendon sheaths. Arthritis Rheum., 33: 1753–1762, 1990.

Schumacher H. R. Palindromic onset of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 25: 361–369, 1982.

XV. Лечение ревматических заболеваний

При лечении болезней имейте привычку соблюдать два правила помогать или, по крайней мере, не вредить.
Гиппократ (460–377 до н. э.)

ГЛАВА 84. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

David H. Collier, M.D.

1. Опишите общие свойства НПВС.
НПВС — это слабые органические кислоты, быстро связывающиеся с белками плазмы (в основном с альбуминами). Большинство из них имеют константу ионизации (*pKa*) от 3 до 5. Поэтому в кислой среде желудка НПВС находятся в неионизированном состоянии, что может приводить к локальному повреждению его слизистой оболочки. Выгодным свойством НПВС является то, что они накапливаются преимущественно в воспаленных тканях, поэтому период полувыведения этих препаратов из синовиальной жидкости больше, чем из плазмы. НПВС имеют противовоспалительные свойства, обусловленные в основном ингибированием продукции простагландинов, а также рядом других механизмов.

2. Когда впервые начали применять НПВС?
Салицилаты, вероятно, использовались в течение многих веков. Еще Гиппократ, Цельс, Гален и многие другие средневековые знатоки трав оставили свидетельства использования коры ивы и других растений, содержащих салицилаты, для лечения лихорадки и уменьшения боли. Несколько дат из более современной истории медицины:

1826 г. — из коры ивы выделен салицилин, активная основа салицилатов;
1838 г. — из салицилина получена салициловая кислота;
1853 г. — синтезирован ацетилсалицилат (аспирин);
1899 г. — аспирин стал применяться в США;
1949 г. — стал использоваться фенилбутазон, первая альтернатива салицилатам;
1965 г. — в клиническую практику введен индометацин.

Хотя аспирин впервые был синтезирован еще в 1853 г., его не использовали до конца XIX века, когда Ф. Хофман (F. Hoffman) из компании Байер (Bayer) попробовал применить его для лечения своего отца, страдавшего артритом, и это явилось сразу же 1-й, 2-й и 3-й стадиями тестирования препарата. Для новых лекарственных средств, вводимых в клиническую практику сегодня, затраты составляют многие миллионы долларов за средний период внедрения, равный 10 годам. С 1960-х гг. началось широкое распространение НПВС. В некоторых странах их перечень включает сейчас до 40 наименований.

3. Как часто используют НПВС?

Подсчитано, что в США в 1993 г. более чем 100 млн пациентам были прописаны НПВС (не салицилаты) общей стоимостью более 1 млрд долл.

4. Каковы полезные эффекты НПВС?

Аналгетический — при острых болях сравним с таковым у наркотиков (в терапевтических дозах)

Жаропонижающий — НПВС ингибируют простагландины в ЦНС, снижая тем самым лихорадку

Противовоспалительный — осуществляется посредством нескольких механизмов

Антитромботический — уменьшают агрегацию тромбоцитов путем ингибирования продукции тромбоксана A_2, важного фактора активации тромбоцитов, тормозя, таким образом, первую ступень процесса коагуляции

5. Какова структурная классификация НПВС?

Салицилаты

Ацетилированные — аспирин

Неацетилированные — натрия салицилат, холина салицилат, магния салицилат, салсалат, салициламид, дифлунизал

Ацетокислоты

Производные индола — индометацин, толметин, сулиндак

Фенилацетовая кислота — диклофенак

Пиранокарбоксиловая кислота — этодалак

Пропионовые кислоты — ибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин

Фенамовые кислоты — мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота

Эноловые кислоты

Оксикамы — пироксикам

Пиразолоны — фенилбутазон

Некислотные структуры

Нафтилалканон — набуметон

6. Почему необходимо знать структурную классификацию НПВС?

Препараты каждого класса обычно имеют сходные побочные эффекты. Например, пиразолоны, которые в США были некоторое время представлены двумя препаратами — оксифенбутазоном и фенилбутазоном. Из-за случаев развития идиосинкразической апластической анемии оксифенбутазон был изъят из продажи, а ведущие фармацевтические фирмы прекратили производство фенилбутазона. Частым побочным эффектом салицилатов является шум в ушах. Производные пропионовой кислоты в целом — относительно безопасная группа, и три препарата из этой группы в настоящее время имеются в продаже — ибупрофен, напроксен-натрий и кетопрофен.

Второй, хотя и спорной, причиной необходимости знать структурную классификацию НПВС является выбор альтернативного лечения. Если препарат одного класса не эффективен, вы можете попытаться применить средство с другой структурой вместо использования препаратов одной и той же группы.

7. Расскажите о механизме действия НПВС.

Основным механизмом действия считается ингибирование циклооксигеназы, ведущее к снижению продукции простагландинов. Другие механизмы, выявленные для различных НПВС, включают:

- ингибирующее действие на продукты липоксигеназы (сулиндак, меклофенамат, диклофенак);
- ингибирование образования супероксидов (индометацин, пироксикам);
- ингибирование агрегации и адгезии нейтрофилов, процесса выброса ими ферментов (салицилаты, индометацин);
- депрессия трансформации лимфоцитов (салицилаты);
- ингибирование продукции ревматоидного фактора (пироксикам);
- ингибирование продукции цитокинов;
- супрессия продукции протеогликанов в хрящах (салицилаты, пироксикам, ибупрофен, фенопрофен, толметин).

8. Какие факторы влияют на выбор НПВС?

Свойства препарата	**Пациент**
Эффективность	Индивидуальная чувствительность
Устойчивость	Заболевание
Безопасность	Возраст
Удобство дозирования	Сопутствующая патология
Форма препарата	Прием других препаратов
Стоимость	

9. Как исследуется эффективность НПВС?

Эффективность большинства НПВС сравнивалась с аспирином и, в более поздних исследованиях,— с напроксеном. В целом не выявлено существенной разницы между НПВС, хотя имеются отчетливые индивидуальные вариации ответа. При определенных артритических заболеваниях препараты одной из структурных групп могут быть средствами первого выбора. Например, при подагре и серонегативных спондилоартропатиях предпочтительно сначала назначать индометацин или толметин. При артрите отсутствует четкая взаимосвязь между степенью подавления циклооксигеназы и активностью препарата. Хотя фармакодинамика препарата важна для конкретного пациента, нет достоверной корреляции между концентрацией в плазме и эффективностью НПВС, за исключением салицилатов.

10. У кого велик риск возникновения реакций гиперчувствительности к НПВС?

Самый высокий риск у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и полипами носа — до 78 % таких пациентов дают побочные реакции на аспирин. Пациенты с носовыми полипами, астмой или хронической крапивницей также имеют повышенный риск гиперреакции на НПВС, обычно в виде бронхоспазма и одышки. Важно отметить, что это именно реакции гиперчувствительности, а не аллергия, поскольку они не опосредованы IgE.

11. Расскажите о гепатотоксичности НПВС.

Клиренс НПВС осуществляется преимущественно путем печеночного метаболизма с образованием неактивных метаболитов, экскретируемых с мочой. Некоторый подъем печеночных ферментов, особенно аминотрансфераз (АсАТ и АлАТ), в определенной степени характерен при применении любого НПВС. Подобная реакция впервые была замечена при использовании аспирина у пациентов с системной красной волчанкой и ювенильным ревматоидным артритом. Случаи **тяжелого идиосинкразического гепатита** имели место при применении индометацина, диклофенака, сулиндака и фенилбутазона. Описано **фатальное гепатотоксическое действие**

индометацина у детей; не рекомендуется использовать этот препарат для лечения артритов у детей младше 11 лет. Отмечались и случаи **холестаза**. Гепатотоксичность НПВС обычно выявляется в первые 6 мес лечения. Поэтому необходим контроль функции печени в течение первого месяца приема препарата и в дальнейшем — каждые 3–6 мес.

12. Какие НПВС неактивны и должны метаболизироваться в печени для получения активных (действующих) производных?

Сулиндак и набуметон являются пролекарствами. Сулиндак обратимо метаболизируется до сульфида, сильного ингибитора циклооксигеназы, и в дальнейшем конвертируется в исходную форму в кишечнике и почках. Сулиндак и его метаболиты включаются в устойчивую кишечно-печеночную рециркуляцию, с этим связан длительный период полувыведения препарата (16–18 ч). Набуметон не является кислотой и слабо ингибирует продукцию простагландинов. Он метаболизируется до 6-метокси-2-нафтилацетовой кислоты, являющейся сильным ингибитором синтеза простагландинов. Набуметон выводится печенью, а не почками, и препарат не подвергается кишечно-печеночной рециркуляции.

13. Назовите побочные проявления эффектов НПВС на органы ЖКТ.

Диспепсия, тошнота и рвота
Желудочно-пищеводный рефлюкс
Эрозии желудка
Пептические язвы
Желудочно-кишечные кровотечения и перфорации
Небольшие или крупные язвы кишечника
Диарея (особенно характерна для меклофенамата)

Хотя появление желудочно-кишечной симптоматики при применении НПВС наблюдается часто, около половины пациентов, у которых возникают большие пептические язвы, не предъявляют никаких жалоб.

14. Насколько часто НПВС становятся причиной гастритов и пептических язв?

Гастриты и пептические язвы относятся к наиболее частым побочным эффектам этих препаратов. Повреждающее действие НПВС на желудочно-кишечный тракт ежегодно приводит к 70 000 госпитализаций и 7000 смертей в США. Примерно у 2 % пациентов, леченных НПВС, развиваются клинически значимые хронические пептические язвы. Мета-анализ показывает трехкратное увеличение риска побочных желудочно-кишечных явлений при приеме НПВС. Наиболее поражаемым отделом ЖКТ является желудок, особенно его антральный отдел. К сожалению, обычная проба на присутствие крови в стуле малочувствительна для выявления этих повреждений. Ущерб здоровью от желудочно-кишечных побочных эффектов НПВС в США составляет около 3,9 млрд долл. в год.

15. В каких случаях повышается риск развития индуцируемых НПВС желудочно-кишечных язв?

У пожилых людей (старше 60 лет)
Пептические язвы в анамнезе (при использовании НПВС или без них)
Лечение высокими дозами НПВС
Предшествующее использование антацидов, H_2-блокаторов или омепразола по поводу желудочно-кишечной симптоматики (при использовании НПВС или без них)

Боли в животе неясной этиологии в анамнезе (при использовании НПВС или без них)

Прогрессирование воспалительного заболевания, по поводу которого назначен НПВС

Сопутствующее назначение кортикостероидов

Спорные ситуации

Текущая инфекция, вызванная *Helicobacter pylori*

Курение

Прием алкоголя

16. Как простагландины защищают слизистую оболочку желудка? Каково действие НПВС на желудок?

Действие простагландинов E_1 и E_2 на слизистую оболочку желудка:

- индуцируют образование защитного поверхностного слизистого барьера;
- индуцируют выход бикарбоната;
- увеличивают кровоток в поверхностном слое стенки желудка;
- ингибируют синтез кислоты.

Действие НПВС на желудок:

- снижают секрецию слизи;
- уменьшают синтез бикарбоната;
- снижают кровоток в поверхностном слое стенки желудка;
- увеличивают секрецию кислоты;
- снижают синтез глутатиона, уменьшая тем самым утилизацию радикалов кислорода.

17. Как можно снизить вероятность развития индуцируемых НПВС желудочных и дуоденальных язв?

1. По возможности используйте альтернативные аналгетики.
2. Применяйте как можно меньшие дозы НПВС.
3. При необходимости терапии НПВС используйте неацетилированные салицилаты (которые являются слабыми ингибиторами простагландинов).
4. При лечении пациентов из группы высокого риска рассмотрите возможность использования мизопростола (аналог простагландина E_1).
5. При невозможности применения мизопростола назначьте H_2-антагонисты или омепразол для снижения риска развития дуоденальной язвы.
6. При появлении желудочно-кишечной симптоматики назначайте антациды, H_2-антагонисты или омепразол.

18. Вызывают ли НПВС нефротоксические эффекты?

Простагландины оказывают относительно слабое действие на нормальные почки при адекватном объеме циркулирующей крови. Однако при почечной недостаточности или гиповолемическом состоянии простагландины необходимы для поддержания адекватного гломерулярного кровотока и давления. (Они могут расширять почечные артерии, увеличивать выведение натрия и выделение ренина.) К нефротоксическим эффектам НПВС относятся:

- вазоконстрикция, снижающая скорость клубочковой фильтрации и увеличивающая содержание креатинина в крови;

- задержка натрия и увеличение объема циркулирующей крови (это может быть существенным для пациентов с пограничной застойной сердечной недостаточностью);
- папиллярный некроз;
- гиперкалиемия;
- гипонатриемия;
- острый аллергический интерстициальный нефрит, обусловленный использованием фенопрофена;
- острый канальцевый некроз при лечении фенилбутазоном;
- интерстициальный нефрит в ответ на применение аспирина и фенацетина (описано несколько случаев).

19. Какие НПВС можно использовать у пациентов с умеренной почечной недостаточностью?

Неацетилированные салицилаты являются слабыми ингибиторами простагландинов и, вероятно, оказывают меньшее действие на величину гломерулярной фильтрации. Сулиндак также имеет слабое побочное действие на почки. В пользу применения сулиндака было то, что он, являясь пропрепаратом, активируется до сульфида сулиндака, который затем конвертируется почками в исходную форму, не препятствующую полезным почечным эффектам простагландинов. Однако в ряде исследований показано, что у пациентов с почечной недостаточностью сулиндак действует подобно другим НПВС и не обладает никакими преимуществами. Поэтому он не является препаратом выбора при почечной недостаточности.

20. Какие осложнения со стороны слухового аппарата могут вызывать НПВС?

Шум в ушах является достаточно частым осложнением при лечении салицилатами. Шум в ушах отмечался при различных уровнях салицилатов в плазме, и все же его появление, как правило, свидетельствует о превышении терапевтического уровня концентрации препарата в плазме. Поэтому данный симптом (при невозможности контроля концентрации препарата в плазме) используют для ее ориентировочной оценки. Высокая концентрация салицилатов в плазме иногда не вызывает шума в ушах, но приводит к обратимым **слуховым дефектам** у детей и пожилых пациентов.

21. Действуют ли НПВС на ЦНС?

Головные боли, головокружение, потеря способности к концентрации внимания, деперсонализация, тремор и психозы были описаны при лечении индометацином и, в меньшей степени, толметином. Ибупрофен в некоторых случаях стал причиной асептического менингита, особенно у пациентов с СКВ.

22. Пациент хорошо реагирует на лечение индометацином, но жалуется на головную боль. Как можно уменьшить данный эффект?

Пробенецид является препаратом, блокирующим почечные канальцы. При его использовании увеличивается период полусуществования в плазме индометацина, напроксена, кетопрофена и меклофенамата. Он также препятствует проникновению индометацина через гематоэнцефалический барьер. Поэтому при добавлении к терапии пробенецида удается снизить дозу индометацина примерно в 2 раза при сохранении его эффекта и отсутствии побочного действия на ЦНС.

23. Назовите редкие побочные эффекты НПВС.

1. Лихорадка – ибупрофен.
2. Волчаночный синдром – фенилбутазон, ибупрофен.
3. Васкулит – индометацин, напроксен.
4. Медиастинальная лимфаденопатия – сулиндак.
5. Перикардит, миокардит – фенилбутазон.
6. Апластическая анемия – большинство НПВС, особенно фенилбутазон.
7. Изолированная эритроцитарная аплазия – фенилбутазон, индометацин, фенопрофен.
8. Тромбоцитопения – большинство НПВС.
9. Нейтропения – большинство НПВС.
10. Гемолитическая анемия – мефенамовая кислота, ибупрофен, напроксен.
11. Стоматит – большинство НПВС.
12. Кожные эффекты (фоточувствительность, полиморфная эритема, крапивница, токсический эпидермальный некролиз) – большинство НПВС, особенно пироксикам.
13. Асептический менингит (особенно у пациентов с СКВ) – ибупрофен, реже другие НПВС.

24. Каковы периоды полувыведения различных НПВС?

ПРЕПАРАТ	ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ (ч)	ДОЗИРОВКА
Короткий период полувыведения (< 6 ч)		
Аспирин	0,25	
Диклофенак	1,1	25–50 мг 2–3 раза/день 75 мг 2 раза/день
Этодалак	3,0/6,5*	200 мг 3–4 раза/день 400 мг 3 раза/день
Фенопрофен	2,5	200–600 мг 3–4 раза/день
Флурбипрофен	3,8	50–100 мг 2–3 раза/день
Ибупрофен	2,1	300–800 мг 3–4 раза/день
Индометацин	4,7	25 мг 3–4 раза/день 50 мг 3 раза/день 75 мг SR 2 раза/день
Кетопрофен	1,8	50 мг 4 раза/день 75 мг 3 раза/день 200 мг ER 1 раз/день
Толметин	1,0/6,8*	400–600 мг 3 раза/день
Длинный период полувыведения (> 10 ч)		
Дифлунизал	13	250–500 мг 2 раза/день
Набуметон	26	500–1000 мг 2 раза/день 1000–2000 мг 1 раз/день
Напроксен	14	250–500 мг 2 раза/день
Оксапрозин	58	600–1200 мг 1 раз/день
Фенилбутазон	68	100–400 мг 1 раз/день 100 мг 3–4 раза/день
Пироксикам	57	10–20 мг 1 раз/день
Салицилат	2–15**	
Сулиндак	14	150–200 мг 2 раза/день

* Выведение препарата осуществляется в 2 фазы, наиболее важной является первая.

** Выведение препарата зависит от дозы.

Наибольшее количество жалоб наблюдается при одно- или двукратном приеме препаратов. Препараты с длительным периодом полувыведения могут иметь преимущество при утренних болях и скованности.

25. Назовите формы выпуска НПВС.

1. **Таблетки, растворяющиеся в кишечнике.** Такая форма аспирина разработана для уменьшения желудочно-кишечной симптоматики, однако на практике не выявлено снижения частоты возникновения гастрита или пептических язв по сравнению с обычной формой.

2. **Жидкие формы.** Ибупрофен, напроксен, холина магния трисалицилат и индометацин выпускаются в жидком виде, предназначенном для пациентов, имеющих затруднения с проглатыванием таблеток, и для детей.

3. **Медленно высвобождающиеся формы.** Предназначены для увеличения периода полувыведения препаратов с коротким сроком действия, чтобы эти препараты можно было принимать 2 раза (индометацин SR) или 1 раз в день (кетопрофен ER).

26. Какие НПВС можно использовать у детей?

Салицилаты, ибупрофен, напроксен и толметин одобрены FDA для использования у детей в США.

27. Нужна ли предосторожность при назначении НПВС пожилым людям?

Ревматические заболевания нередко встречаются у пожилых людей, и в данной группе пациентов часто используются НПВС. У пожилых чаще возникают различные осложнения по сравнению с другими возрастными группами вследствие следующих причин:

- изменение абсорбции препаратов. pH в желудке повышается с возрастом. Активная абсорбция и транспорт препаратов могут меняться;
- редуцированное распределение препаратов в организме;
- снижение связывания препаратов с белками плазмы. Содержание альбуминов в плазме уменьшается у пожилых пациентов;
- печеночный метаболизм и почечная экскреция могут изменяться;
- использование нескольких различных препаратов. Иногда пациенты принимают другие лекарственные средства, которые могут взаимодействовать с НПВС.

Для снижения риска, связанного с использованием НПВС у пожилых людей, необходимо соблюдать следующие правила:

- не назначайте НПВС, когда в них нет необходимости. Не продолжайте лечение дольше, чем нужно;
- увеличивайте дозу с осторожностью;
- знайте препараты, имеющие высокий риск развития осложнений;
- знайте пациентов с высоким риском развития побочных эффектов;
- тщательно наблюдайте за состоянием пожилых пациентов, принимающих НПВС.

28. Новые НПВС могут превосходить по эффективности существующие. Расскажите об этом с позиций механизмов регуляции простагландинсинтетазы Н (циклооксигеназы).

Имеются по крайней мере 2 изоформы циклооксигеназы, активность которых регулируется и проявляется по-разному. Продукты простагландин-Н-синтетазы 1, или циклооксигеназы 1, образуются в норме и вовлечены в обычные клеточные процес-

сы. Их образование стимулируется гормонами или факторами роста и необходима для формирования защитного слизистого слоя желудка. Образование продуктов простагландин-Н-синтетазы 2, или циклооксигеназы 2, стимулируется в лейкоцитах и фибробластах воспалительным процессом. В обычном состоянии, пока их синтез не стимулируется воспалением, они отсутствуют. Новые НПВС способны ингибировать образование продуктов циклооксигеназы 2, не влияя на функцию циклооксигеназы 1. Таким образом, будет достигнуто положительное противовоспалительное действие без серьезных побочных эффектов.

29. Расскажите о взаимодействии НПВС с другими лекарственными средствами.

НПВС, действующие на другие препараты

ПРЕПАРАТ	НПВС	ЭФФЕКТ
Варфарин	Фенилбутазон	Ингибирует метаболизм варфарина, увеличивая антикоагулянтный эффект
	Все НПВС	Увеличивают риск кровотечения за счет ингибирования тромбоцитарных функций и повреждения слизистой оболочки желудка
Сульфонилмочевина	Фенилбутазон	Ингибирует метаболизм сульфонилмочевины, увеличивая риск развития гипогликемии
	Высокие дозы салицилатов	Потенцируют гипогликемию
β-Блокаторы	Все НПВС, ингибирующие простагландины	Снижают гипотензивный, но не действуют на отрицательные хронотропный и инотропный эффекты
Гидралазин Празозин Ингибиторы АПФ	То же	Нейтрализуют гипотензивные эффекты
Диуретики	То же	Нейтрализуют натрийуретический, диуретический, гипотензивный эффекты фуросемида; натрийуретический эффект спиронолактона; гипотензивный, но не натрийуретический и диуретический эффекты тиазидов
Фенитоин	Фенилбутазон	Ингибирует метаболизм, увеличивая концентрацию в плазме и, соответственно, риск токсического действия
	Другие НПВС	Конкурируют с фенитоином за связи с белками плазмы, снижая необходимую общую концентрацию для достижения той же активной концентрации препарата
Литий	Большинство НПВС	Увеличивают концентрацию лития в плазме
Дигоксин	Большинство НПВС	Могут увеличивать концентрацию дигоксина в плазме
Аминогликозиды	Большинство НПВС	Могут увеличивать концентрацию аминогликозидов в плазме
Метотрексат	Большинство НПВС	Могут увеличивать концентрацию метотрексата в плазме
Вальпроат натрия	Аспирин	Ингибирует метаболизм вальпроата, увеличивая его содержание в плазме

Другие препараты, действующие на НПВС

ПРЕПАРАТ	НПВС	ЭФФЕКТ
Антациды	Индометацин Салицилаты Другие НПВС?	Алюминийсодержащие антациды снижают скорость и степень абсорбции. Бикарбонат натрия увеличивает скорость и степень абсорбции
Циметидин	Пироксикам	Увеличивает концентрацию в плазме и период полувыведения пироксикама

ПРЕПАРАТ	НПВС	ЭФФЕКТ
Пробенецид	Большинство НПВС	Снижает метаболизм и почечный клиренс НПВС
Холестирамин	Напроксен Возможно, другие НПВС	Ионообменная смола связывает НПВС в кишечнике, снижая скорость (и степень?) абсорбции
Кофеин	Аспирин	Увеличивает скорость абсорбции аспирина
Метоклопрамид	Аспирин и, возможно, другие НПВС	Увеличивает скорость и степень абсорбции у пациентов с мигренями

Избранная литература

Clements P. J., Paulus H. E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In: Kelly W. N., Hams E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 700–730.

Huskisson E. C. How to choose a non-steroidal anti-inflammatory drug. Rheum. Dis. Clin. North Am., 10: 313–323, 1984.

Brooks P. M., Day R. O. Nonsteroidal antiinflammatory drugs — Differences and similarities. N. Engl. J. Med., 324: 1716–1725, 1991.

Simon L. S., Goodman T. NSAID-induced gastrointestinal toxicity. Bull. Rheum. Dis., 44: 1–5, 1995.

Hollander D. Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Prophylactic and therapeutic strategies. Am. J. Med., 96: 274–281, 1994.

Tolman K. G. Hepatotoxicity of antirheumatic drugs. J. Rheumatol., 17: 6–11, 1990.

Rodriguez L. A. G., Williams R., Derby L. E. et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs and the role of risk factors. Arch. Intern. Med., 154: 311–316, 1994.

Scheiman J. M. Pathogenesis of gastroduodenal injury due to nonsteroidal antiinflammatory drugs. Implications for prevention and therapy. Semin. Arthritis Rheum., 21: 201–210, 1992.

Webster J. Interactions of NSAIDs with diuretics and beta-blockers: Mechanisms and clinical implications. Drugs, 30: 32–41, 1985.

O'Brien W. M., Bagby G. F. Rare adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs (pts I and II). J. Rheumatol., 12: 13–20, 347–353, 1985.

Clive D. M., Stoff J. S. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N. Engl. J. Med., 310: 563–572, 1984.

Garella S., Matarese R. A. Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory agents. Medicine, 63: 165–181, 1984.

Abramson S. B., Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Arthritis Rheum., 32: 1–9, 1989.

Morgan J., Furst D. E. Implications of drug therapy in the elderly. Rheum. Dis. Clin. North Am., 12: 227–244, 1986.

ГЛАВА 85. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ — СИСТЕМНЫЕ И ВВОДИМЫЕ МЕСТНО

Gregory J. Dennis, M.D.

1. Каковы общие показания к глюкокортикоидной терапии?

Глюкокортикоиды, или кортикостероиды,— это сильные лекарственные препараты, нередко используемые в различных клинических ситуациях. При ревматических заболеваниях имеется два основных показания к применению кортикостероидов:

1. Подавление воспалительного процесса.
2. Модификация иммунного ответа.

2. Какие формы кортикостероидной терапии применяются при ревматических заболеваниях?

К общепринятым эффективным методам кортикостероидной терапии при ревматических заболеваниях относятся:

1. Интросиновиальная терапия (инъекция в сустав, суставную сумку или сухожильное влагалище) обычно используется для контроля воспалительных реакций, вовлекающих синовиальную оболочку сустава.
2. Оральная, или алиментарная, терапия.
3. Парентеральная терапия: внутримышечная и внутривенная.

3. Какие важнейшие факторы необходимо учитывать перед началом кортикостероидной терапии?

Следует учитывать следующие факторы:

- наличие хронических инфекций;
- снижение толерантности к глюкозе, больные диабетом среди родственников;
- наличие остеопороза;
- пептические язвы, гастрит, эзофагит;
- сердечно-сосудистая патология, артериальная гипертензия;
- нарушения психики.

При наличии этих факторов не исключают использование кортикостероидов, но требуется более пристальное внимание к пациенту из-за повышенной вероятности развития специфических побочных эффектов.

4. Как перед началом кортикостероидной терапии определить исходное значение каждого из перечисленных факторов?

Некоторые хронические инфекции, не выявляющиеся при первичном физикальном обследовании, прогрессируют на фоне кортикостероидной терапии. К примеру, туберкулез и грибковые заболевания являются нередкими формами легочных инфекций вследствие иммунодефицита. Для определения исходного состояния необходимо выполнить **рентгенографию грудной клетки** и **кожный туберкулиновый тест**.

Предрасположенность к **нарушению переносимости глюкозы** является важным моментом при оценке вероятности развития диабета на фоне стероидной терапии. Перед ее началом выполняют тест с **нагрузкой глюкозой** с последующим периодическим его повторением, особенно при длительном лечении.

Побочные явления, обусловленные **остеопорозом**, могут возникать поразительно быстро после начала кортикостероидной терапии. Для оценки риска их развития у всех пациенток в постменопаузе необходимо выполнять **рентгенографию позвоночника**. При выявлении каких-либо аномалий проводят костную минеральную денситометрию и профилактическую терапию.

Активность **эрозивного процесса** в ЖКТ может усиливаться кортикостероидными средствами. Перед началом глюкокортикоидной терапии необходимо выполнить **анализ кала** на наличие крови и **клинический анализ крови** с определением гематокритного числа.

Сердечно-сосудистые заболевания и **артериальная гипертензия** могут усугубляться кортикостероидными препаратами, поэтому следует **определить кровяное давление**, а также проверить наличие периферических отеков при физикальном обследовании до и на фоне кортикостероидной терапии.

Наконец, необходимо, особенно у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе, провести **минимальное исследование психического статуса** и оценить его исходно для последующего контроля на фоне терапии кортикостероидами.

5. Всегда ли кортикостероидная терапия является основным методом лечения ревматических заболеваний?

Да, при некоторых из них. В целом, ревматические заболевания, при которых первично используются стероиды, классифицируются как соединительнотканные заболевания. К подобной патологии относятся:

- ревматическая полимиалгия;
- полимиозит/дерматомиозит;
- васкулиты;
- отдельные осложнения, связанные с соединительно-тканными заболеваниями (ревматоидный артрит, СКВ, болезнь Шегрена).

6. Влияет ли схема приема кортикостероидов на их эффективность?

Да. Эффективность кортикостероидной терапии клинически коррелирует с продолжительностью супрессии гипоталамо-гипофизарной системы. По **возрастанию** супрессивного действия на эту систему схемы кортикостероидной терапии распределяются следующим образом:

1. Интермиттирующий прием внутрь.
2. Прием через день.
3. Однократный ежедневный прием препарата.
4. Интермиттирующая внутривенная пульс-терапия.
5. Прием препарата несколько раз в день.

7. Используются ли кортикостероидные препараты при лечении ревматических заболеваний, не относящихся к соединительно-тканным?

Да, но в форме местной терапии. Для локальной терапии используются различные формы кортикостероидов, но инъекция препарата остается наиболее действенным методом его введения в мышечно-скелетные структуры. К специфическим состояниям, при которых инъекции кортикостероидов особенно эффективны, относятся:

1. Лечение бурситов пункцией в суставную сумку.
2. Инъекции в сухожильные влагалища при тендинитах.
3. Внутрисуставные инъекции при синовитах.
4. Инъекции в триггерные точки мягких тканей.

8. Как классифицируются кортикостероиды по их биологической активности?

В соответствии с длительностью биологической активности кортикостероиды можно разделить на три группы.

Препараты короткого действия (период полувыведения < 12 ч)

Гидрокортизон
Кортизон

Препараты с промежуточной длительностью действия (период полувыведения 12–36 ч)

Преднизон
Преднизолон
Метилпреднизолон
Триамцинолон

Препараты длительного действия (период полувыведения > 48 ч)

Параметазон
Бетаметазон
Дексаметазон

9. Что определяет выбор препарата для инъекционной терапии?

При выборе препарата для инъекционной терапии определяющим фактором является растворимость кортикостероидов. Ее снижение увеличивает продолжительность локального эффекта препарата, так как при этом наблюдается более медленная его диффузия. Менее растворимые препараты имеют большую эффективность, но чаще вызывают побочные эффекты.

10. Назовите свойства кортикостероидных препаратов, определяющих их использование.

- Биологический период полувыведения.
- Минералокортикоидные эффекты.
- Необходимость конверсии в биологически активные производные.
- Форма препарата.
- Стоимость.

11. Какие кортикостероиды вызывают наименьшую задержку натрия?

Задержка натрия зависит от минералокортикоидного действия, которое незначительно при использовании обычных дозировок метилпреднизолона, триамцинолона, параметазона, бетаметазона и дексаметазона.

Минералокортикоидные свойства глюкокортикоидных препаратов

ГЛЮКОКОРТИКОИД	МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫЙ ЭФФЕКТ[1]
Короткого действия	
Гидрокортизон	1
Кортизон	0,8
Промежуточной длительности действия	
Преднизон	0,25
Преднизолон	0,25
Метилпреднизолон	±
Триамцинолон	±
Длительного действия	
Параметазон	±
Бетаметазон	±
Дексаметазон	±

[1] Эффект выражен в сравнении с кортизолом, значение которого принято за 1.

12. Сравните глюкокортикоидные свойства кортикостероидов и кортизола.

Глюкокортикоидные свойства кортикостероидных препаратов

ГЛЮКОКОРТИКОИД	ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ЭФФЕКТ[1]
Короткого действия	
Гидрокортизон	1
Кортизон	0,8
Промежуточной длительности действия	
Преднизон	4
Преднизолон	4
Метилпреднизолон	5
Триамцинолон	5
Длительного действия	
Параметазон	10
Бетаметазон	25
Дексаметазон	30–40

[1] В сравнении с кортизолом, значение которого принято за 1.

13. Каковы побочные эффекты кортикостероидной терапии?

Нарушение толерантности к глюкозе
Мышечная слабость
Кожные проблемы (синяки, стрии, замедленное заживление ран)
Ожирение
Пептические язвы
Остеопороз
Замедление роста
Образование катаракты
Гирсутизм
Инфекции
Нарушение менструаций
Психические нарушения

14. Почему необходимо проводить кожный тест реактивности пациента к туберкулину до начала лечения кортикостероидами?

При непрерывной терапии кортикостероидами в фармакологических дозах имеется большая вероятность супрессии клеточного ответа на кожный тест в течение первых 2 нед. Кроме того, измененный клеточный ответ может действовать на туберкулиновую реактивность. Поэтому отрицательные результаты кожного теста, полученные во время кортикостероидной терапии, не надежны, даже если контрольный кожный тест был положителен.

15. Насколько часто возникает атрофия надпочечников у пациентов, получающих глюкокортикоиды?

Глюкокортикоидная терапия является наиболее частой причиной надпочечниковой недостаточности, обусловленной супрессией выделения адренокортикотропного гормона (АКТГ). При полном отсутствии АКТГ кора надпочечников у человека начинает атрофироваться через 1 нед. Лечение АКТГ-супрессивными дозами кортикостероида может приводить к функциональной атрофии коры надпочечников, поскольку такие пациенты не способны реагировать на стрессовые ситуации (инфекция, травма, хирургическое вмешательство) адекватным выделением кортизола (до 200–300 мг/сут). Для нормального поступления кортизола в периоды физиологического стресса необходимо проводить соответствующую замещающую терапию.

16. Каковы низкие, средние и высокие суточные дозы преднизона при лечении ревматических заболеваний?

Низкие дозы:	< 15 мг/сут
Средние дозы:	15–40 мг/сут
Высокие дозы:	> 40 мг/сут

17. Как минимизировать риск супрессии гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы при лечении кортикостероидами?

Естественная секреция кортизола у человека имеет определенный циркадный ритм с пиковым уровнем в утренние часы, поэтому прием кортикостероидов в это время оказывает менее выраженное супрессивное действие на выделение рилизинг-фактора кортизола. Прием глюкокортикоидов до 10:00 утра имеет наименьший подавляющий эффект на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему.

18. Каковы основные преимущества интрасиновиальной инъекции кортикостероида?

- Уменьшение воспаления в суставе, суставной сумке или сухожильном влагалище.
- Отсутствие побочных системных эффектов.

19. Каковы общие показания к инъекционной кортикостероидной терапии при ревматических заболеваниях?

1. Наличие на фоне полиартикулярной патологии гораздо более выраженного по сравнению с другими суставами изолированного воспаления сустава (после устранения суставной инфекции).
2. Рецидивирующее образование экссудата в суставе.
3. Воспаление сухожильного влагалища.
4. Бурсит или тендинит, рефрактерные к НПВС.
5. Неинфекционный моноартрит.

20. При каких заболеваниях показана кортикостероидная инъекционная терапия (на любом этапе их развития)?

- Ревматоидный артрит.
- Болезнь отложения кристаллов.
- Системная красная волчанка.
- Острый травматический артрит.
- Остеоартрит.
- Плечевой тендинит/бурсит.
- Синдром Титца.
- Серонегативные спондилоартропатии.

21. В каком объеме кортикостероидный препарат можно безопасно вводить в сустав?

Это зависит от размера сустава. Врач должен знать объем препарата, который можно инъецировать в определенный сустав, и соблюдать все предосторожности, чтобы избежать перерастяжения окружающей сустав капсулы.

РАЗМЕР СУСТАВА	ОБЪЕМ (мл)
Большой (коленный, голеностопный, плечевой)	1–2
Средний (локтевой, кистевой)	0,5–1
Мелкий (межфаланговый, метафаланговый)	0,1–0,5

22. Какие инъекционные формы кортикостероидных препаратов применяются для введения в сустав, суставную сумку или сухожильное влагалище?

ПРЕПАРАТ	КОНЦЕНТРАЦИЯ (мг/мл)	ПРЕДНИЗОНОВЫЙ ЭКВИВАЛЕНТ (мг)[1]
Короткого действия, растворимые		
Дексаметазона натрия фосфат (Decadron, Hexadrol)	4	40
Гидрокортизона ацетат (Hydrocortone)	25	5
Длительного действия, менее растворимые		
Преднизолона тебутат (Hydeltra-TBA)	20	20
Метилпреднизолона ацетат (Depo-Medrol)	20, 40, 80	25, 50, 100
Дексаметазона ацетат (Decadron-LA)	8	80
Самого длительного действия, наименее растворимые		
Триамцинолона ацетонид (Kenalog, Aristocort)	10, 40	12,5; 50
Триамцинолона гексацетонид (Aristospan)	20	25
Бетаметазона натрия фосфат/ацетат (Celestone, Soluspan)	6	50

[1] Эквивалент 1 мл инъекционного стероидного препарата.

23. От чего зависит оптимальная доза кортикостероида при инъекции в синовиальное пространство?

Доза кортикостероида для введения в синовиальную полость зависит от следующих факторов:

1. Размер сустава.
2. Степень воспаления.
3. Количество жидкости в суставе.
4. Концентрация кортикостероида.

24. Какой кортикостероидный препарат и в какой дозе необходимо инъецировать в сустав, суставную сумку или сухожильное влагалище? *(Спорно.)*

Обычно рекомендуется инъецировать в сухожильное влагалище кортикостероиды короткого или длительного действия, так как они более растворимые, вызывают менее выраженную атрофию тканей и имеют меньшую вероятность разрыва сухожилия. Кортикостероиды самого длительного действия более эффективны при введении в воспаленные суставы.

Рекомендации по адекватным дозам инъецируемого кортикостероида

МЕСТО ВВЕДЕНИЯ	ДОЗА ПРЕДНИЗОНОВОГО ЭКВИВАЛЕНТА (мг)
Суставная сумка	10–20
Сухожильное влагалище	10–20
Мелкие суставы рук и ног	5–15
Средние суставы (кистевой, локтевой)	15–25
Большие суставы (коленный, плечевой, голеностопный)	20–50

25. Как часто можно инъецировать кортикостероидные препараты в сустав или сухожильное влагалище?

Основной опасностью частых инъекций является прогрессирующее ухудшение функции сустава вследствие атрофии хряща или ослабление сухожилия с риском его разрыва. Чем длиннее интервал между инъекциями, тем лучше. Рекомендуется минимальный интервал между инъекциями 4–6 нед. В суставы, на которые приходится

нагрузка массы тела, нельзя вводить препараты чаще чем 1 раз в 6–12 нед. В один и тот же сустав или сухожильное влагалище не следует инъецировать кортикостероид чаще 3 раз в год.

26. Можно ли для минимизации количества уколов вводить кортикостероид и анестетик в одной инъекции?

Да, анестезирующие препараты можно смешивать с кортикостероидами. Однако, если кортикостероидный препарат содержит в качестве консерванта парабен (paraben), не исключено при смешивании образование хлопьев в суспензии.

27. Каковы возможные осложнения и последствия инъекций кортикостероидов?

1. Инфекция.
2. Стероидный кристалл-индуцируемый синовит (постинъекционное обострение).
3. Гипопигментация.
4. Атрофия подкожных тканей.
5. Разрыв сухожилия.

28. Существуют ли противопоказания к интрасиновиальным инъекциям кортикостероидов?

Врач должен знать о противопоказаниях к инъекции кортикостероида (относительных или абсолютных), чтобы решить, действительно ли инъекция принесет пользу пациенту. Следующие ситуации требуют серьезного обсуждения перед инъекцией кортикостероида:

- периартикулярное и суставное нагноение;
- бактериемия;
- нестабильность сустава;
- недоступность суставов;
- отсутствие реакции на предыдущие инъекции;
- нарушения тромбообразования;
- внутрисуставной перелом.

29. Каковы механизмы противовоспалительных эффектов кортикостероидов?

Стероиды оказывают противовоспалительное действие с помощью нескольких механизмов. Наиболее важными являются следующие:

- снижение миграции и накопления нейтрофилов в области воспаления;
- ингибирование нейтрофильного и макрофагеального фагоцитоза, выброса ферментов и продукции провоспалительных цитокинов (особенно интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли);
- индуцирование липокортина и липомодулина, снижающих синтез арахидоновой кислоты с соответствующим уменьшением продукции простагландинов и лейкотриенов;
- уменьшение пролиферации Т-клеток, синтеза и секреции интерлейкина-2.

Избранная литература

Axelrod L. Glucocorticoid therapy. Medicine, 55: 39, 1976.

Baxter J. D. The effects of glucocorticoid therapy. Hosp. Pract., 27: 111–134, 1992.

Chrousos G. P. The hypothalamic pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N. Engl. J. Med., 332: 1351–1362, 1995.

Cupps T. R. Therapeutic use. In: Boumpas D.T. (moderator): Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: Basic and clinical correlates. Ann. Intern. Med., 119: 1198–1208, 1993.

Fauci A. S., Dale D. C., Balow J. E. Glucocorticoid therapy: Mechanisms of action and clinical considerations. Ann. Intern. Med., 44: 304–315, 1976.

Paulus H. E., Bulpitt K. J. Nonsteroidal antiinflammatory agents and corticosteroids. In: Schumacher H. R. Jr. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 300–304, 310–311.

ГЛАВА 86. СИСТЕМНЫЕ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

James O'Dell, M.D.

Если для лечения болезни используется много препаратов,
все они неэффективны.
Уильям Ослер

1. Что означают применительно к ревматоидному артриту термины "модифицирующий болезнь препарат" или "индуцирующий ремиссию препарат"?

Излечить ревматоидный артрит нельзя, поэтому целью терапии является поддержание фазы ремиссии. Для обозначения категории препаратов, способных хотя бы в некоторой степени выполнить эту задачу, использовались различные термины:

- модифицирующие болезнь антиревматические препараты (МБАРП);
- индуцирующие ремиссию препараты;
- препараты второго уровня;
- антиревматические препараты медленного действия.

Но все они не совсем точны. *Модифицирующие болезнь препараты* — неправильное название, так как эти препараты не всегда модифицируют заболевание, по крайней мере не у всех пациентов. Термин "*индуцирующие ремиссию препараты*" содержит очевидное противоречие, поскольку индуцируемые препаратами ремиссии при ревматоидном артрите наблюдаются редко. Название "*препараты второго уровня*" как бы подразумевает, что эти лекарственные средства используются в терапии после других. *Препараты медленного действия* — описательное понятие, так как для развития эффекта большинства этих лекарств требуются месяцы, но такое название не вызывает у пациентов или врачей уверенности в улучшении состояния.

2. Назовите препараты, относящиеся к категории модифицирующих болезнь при лечении ревматоидного артрита.

Препараты золота для внутримышечного введения (солганал — Solganal, миокризин — Myochrysine)

Противомалярийные препараты (гидроксихлорохин — hydroxychloroquine [плаквенил — Plaquenil], хлорохин — Chloroquine [арален — Aralen])

Сульфасалазин — Sulfasalazine (азулфидин — Azulfidine)
D-пеницилламин — D-penicillamine (купрамин — Cupramine, ди-пэн — DePen)
Препараты золота для приема внутрь — ауранофин — auranofin (ридаура — Ridaura)
Метотрексат — Methotrexate (ревматрекс — Rheumatrex)
Азатиоприн — Azathioprine (имуран — Imuran)
Циклоспорин — Cyclosporine (сандиммун — Sandimmune, неорал — Neoral)

3. Какие МБАРП наиболее эффективны при ревматоидном артрите?

Самые эффективные:	метотрексат; препараты золота для внутримышечного введения; сульфасалазин; D-пеницилламин; азатиоприн.
Умеренно эффективные:	антималярийные (гидроксихлорохин, хлорохин).
Слабоэффективные:	препараты золота для приема внутрь.

Мета-анализ показал сходную эффективность большинства модифицирующих болезнь антиревматических препаратов при коротком сроке наблюдения. Антималярийные и препараты золота для приема внутрь слабее других, но достоверно эффективнее плацебо. Эффективность препаратов золота составляет примерно 40 %, антималярийных — примерно 55 %. Метотрексат — первый в данном списке, поскольку в сравнении с другими МБАРП его действие значительно дольше.

4. Какие МБАРП наиболее токсичны?

В порядке убывания токсичности препараты располагаются следующим образом:
препараты золота для внутримышечного введения;
сульфасалазин;
D-пеницилламин;
метотрексат;
препараты золота для приема внутрь;
антималярийные препараты.

Почти все побочные эффекты сульфасалазина обусловлены незначительным нарушением функции ЖКТ. Поэтому, с учетом тяжести побочных эффектов, его можно поставить в данном списке после препаратов золота для приема внутрь.

5. Каковы цели терапии при ревматоидном артрите?

1. Сделать все для того, чтобы пациент смог как можно раньше свободно *функционировать.*

2. Быть уверенным, что эффективность терапии достаточна для прекращения или задержки прогрессирования повреждения и деструкции суставов, чтобы они продолжали функционировать в течение многих лет.

6. Когда следует назначать МБАРП пациенту с ревматоидным артритом?

Показания к терапии МБАРП при ревматоидном артрите

Проявления активности заболевания (синовит, утренняя скованность и т. д.)
Прогрессирование костных эрозий или деформаций
Внесуставная симптоматика

Эрозии и/или деформации суставов обычно необратимы. Поэтому очень важно, чтобы терапия была начата как можно раньше во избежание их появления. Как только установлен диагноз ревматоидного артрита (обычно через 6 нед–6 мес после появления симптоматики), большинство ревматологов начинают лечение МБАРП по указанным выше показаниям.

7. Когда можно ожидать эффекта от лечения МБАРП?

При назначении МБАРП важно проинформировать пациента о возможном сроке реакции на проводимое лечение. Для большинства МБАРП необходимо несколько месяцев до достижения заметного эффекта. Если пациенты ожидают, что таблетки, которые им дали сегодня, улучшат их состояние уже завтра, они могут оказаться очень разочарованными и выскажут свои претензии.

8. Каковы основные побочные эффекты при введении золота внутримышечно?

Нитритоподобная реакция (10–15 %)
Кожная сыпь (10–15 %)
Протеинурия (3–4 %)
Гематологические реакции (1–2 %)

Нитритоподобная реакция выражается в ощущении прилива крови и гипотензии, наблюдающихся в пределах 15–30 мин после введения препарата (обычно миокризина).

9. Опишите стандартный протокол лечения золотом, вводимым внутримышечно.

Терапию обычно начинают с тестирующей дозы (10 мг внутримышечно). Если не наблюдается каких-либо нежелательных реакций, то через 1 нед вводят 25–50 мг (в большинстве случаев 50 мг). Затем еженедельные инъекции по 50 мг препарата повторяют до достижения эффекта. Если общая введенная доза золота достигает 1 г без заметного улучшения состояния пациента, лечение обычно прекращают как неэффективное. При улучшении состояния пациента частоту инъекций уменьшают до 1 раза в 2–3 нед, иногда до 1 раза в месяц. Если при увеличении интервала между инъекциями наблюдается обострение заболевания, то частоту инъекций надо увеличить.

10. Какие лабораторные тесты необходимо выполнять на фоне лечения золотом?

Перед каждой инъекцией препаратов золота рекомендовано выполнить клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов и оценить протеинурию. Если наблюдаются значительное падение количества лейкоцитов, тромбоцитов или выраженная протеинурия (обычно > 2+), лечение, вероятно, следует прекратить.

11. Как используется золото для приема внутрь в терапии ревматоидного артрита? Отличается ли оно от внутримышечной формы?

Форма: капсулы, содержащие 3 мг препарата.

Побочные эффекты: диарея, сыпь, протеинурия, депрессия костного мозга.

Дозировка: внутрь 3–9 мг/сут.

Наблюдение: ежемесячно клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, оценка протеинурии.

Основные проблемы, возникающие при лечении препаратами золота,— непереносимость со стороны ЖКТ, в основном — **диарея**, развивающаяся у 5 % пациентов. Препараты энтерального введения потенциально вызывают сыпь, протеинурию и депрессию костного мозга так же как и средства для внутримышечного введения; но эти проявления побочного действия наблюдаются все же не так часто.

12. Как используются противомалярийные препараты для лечения ревматоидного артрита?

Форма: гидроксихлорохин — таблетки по 200 мг; хлорохин — таблетки по 250 и 500 мг.
Побочные эффекты: тошнота, рвота, сыпь, нарушения зрения (редко).
Дозировка: гидроксихлорохин — 200–400 мг/сут; хлорохин — 250 мг/сут.
Наблюдение: осмотр офтальмологом каждые 6 мес.

Противомалярийные препараты являются наименее токсичными из всех МБАРП, используемых для лечения ревматоидного артрита. Наиболее опасное токсическое действие эти препараты оказывают на сетчатку глаз, но при рекомендуемых в настоящее время дозах осложнения, угрожающие зрению, встречаются редко (< 0,2 %). Противомалярийные препараты способны вызывать желудочно-кишечные расстройства (тошнота и рвота) примерно у 3 % пациентов, а кожная сыпь наблюдается примерно в 2 % случаев. В настоящее время в США для своевременного выявления токсического действия препарата на сетчатку рекомендуется осмотр офтальмологом каждые 6 мес.

13. Как используется D-пеницилламин для лечения ревматоидного артрита?

Форма: таблетки или капсулы по 125 мг и 250 мг.
Побочные эффекты: кожная сыпь, протеинурия, гематологические нарушения (тромбоцитопения).
Дозировка: 125–250 мг/сут в течение 2–3 мес с последующим ступенчатым увеличением дозы до 750–1000 мг/сут до достижения максимального эффекта.
Наблюдение: ежемесячно клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, оценка протеинурии.

D-пеницилламин используется ревматологами редко по причине длительного (до 6 мес) срока, необходимого для достижения заметного лечебного действия, а также из-за побочных эффектов, включая (редко) серьезные аутоиммунные расстройства.

14. Какие аутоиммунные синдромы вызываются D-пеницилламином?

Волчаночноподобный лекарственный синдром
Синдром Гудпасчера
Миастения (до 3 % пациентов)
Пузырчатка
Полимиозит
Аплазия эритроцитов или апластическая анемия

15. Как используется сульфасалазин при лечении ревматоидного артрита?

Форма: таблетки по 500 мг (обычные или растворяющиеся в кишечнике).
Побочные эффекты: тошнота, рвота, кожная сыпь, повышение активности печеночных ферментов, нейтропения, азооспермия (обратимая).
Дозировка: 1–3 мг/сут.
Наблюдение: клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов и печеночные функциональные тесты ежемесячно в течение 3 мес, затем каждые 3 мес.

Хотя сульфасалазин является единственным МБАРП, который с самого начала был создан как антиревматическое средство, в США он формально не одобрен FDA для лечения ревматоидного артрита. Но поскольку его потенциальная токсичность очень низкая, а эффективность сравнима с таковой у других МБАРП, использование данного препарата в лечении ревматоидного артрита в настоящее время неуклонно возрастает. Сульфасалазин является двухкомпонентным препаратом, состоящим из сульфапиридина (sulfapyridine) и 5-аминосалициловой кислоты (5-aminosalicylic acid).

16. Когда следует прекратить назначение МБАРП пациентам, чувствующим себя удовлетворительно?

В большинстве случаев терапию МБАРП следует продолжать неопределенно долго, в том числе у пациентов, чувствующих себя удовлетворительно. Спонтанные ремиссии ревматоидного артрита у больных, требующих лечения МБАРП, не типичны, поэтому для сохранения эффекта всех существующих сегодня МБАРП требуется поддерживающая терапия. Прекращение приема большинства этих препаратов может приводить к тяжелым обострениям.

17. Можно ли для лечения ревматоидного артрита использовать одновременно два или более МБАРП?

В настоящее время наблюдается большой энтузиазм по отношению к возможности одновременного использования двух или более МБАРП для лечения ревматоидного артрита. Он обусловлен результатом успешного применения такого подхода у пациентов с инфекционными заболеваниями и раком. В нескольких обзорах сообщалось, что от $^1/_3$ до $^1/_2$ пациентов с ревматоидным артритом можно лечить комбинацией препаратов. К сожалению, имеется мало данных о результатах такого метода лечения ревматоидного артрита.

В большинстве исследований не использовались полные терапевтические дозы при комбинировании МБАРП. Опубликованы данные, что комбинация метотрексата, сульфасалазина и гидроксихлорохина значительно более эффективна при ревматоидном артрите, чем изолированная терапия метотрексатом. В другом исследовании выявлена эффективность комбинации метотрексата с циклоспорином.

18. Ревматоидный артрит часто развивается у женщин детородного возраста. Насколько опасны МБАРП при беременности?

Назначение любого из имеющихся сегодня МБАРП противопоказано беременным. Наибольший тератогенный эффект дает метотрексат. К счастью, у большинства пациенток беременность существенно снижает активность ревматоидного артрита. Если ревматоидный артрит при беременности требует лечения, можно использовать стероиды, не оказывающие токсического действия на плод.

19. Какие проявления СКВ лучше всего поддаются терапии противомалярийными препаратами?

Кожные проявления
Суставная патология
± Общие симптомы (усталость, лихорадка и др.)
± Серозит

Лечение противомалярийными препаратами в целом весьма эффективно у пациентов с СКВ. Однако большинство клиницистов не считают эти препараты пригодны-

ми для острой терапии пациентов с нефритом, пневмонией, патологией ЦНС или гематологическими заболеваниями (гемолитические анемии, тромбоцитопении).

20. Каковы другие показания к использованию противомалярийных препаратов при СКВ?

Сейчас имеются убедительные данные об исключительной пользе антималярийных препаратов для **поддержания ремиссии** и **предупреждения обострений** СКВ. Пациенты, получающие антималярийные препараты постоянно, имеют меньшую вероятность обострения, включая вспышки нефрита и проявления патологии ЦНС. Поэтому почти все больные, для которых характерна тенденция к вовлечению в патологический процесс внутренних органов, должны получать терапию противомалярийными препаратами, поскольку у них высок риск обострения заболевания.

21. Назовите МБАРП, наиболее часто используемые для лечения тяжелых форм псориатического артрита?

Золото внутримышечно, сульфасалазин, метотрексат, гидроксихлорохин и азатиоприн. Золото внутримышечно и метотрексат, используемые в лечении ревматоидного артрита, эффективны и для терапии псориатического артрита. Метотрексат имеет дополнительное преимущество, поскольку полезен для лечения кожных повреждений при псориазе. К сожалению, гепатотоксичность метотрексата при терапии псориатического артрита выше, чем при ревматоидном артрите. Сульфасалазин также эффективно использовался для лечения псориатического артрита. Азатиоприн и циклоспорин назначались ограниченно только некоторым пациентам. При применении гидроксихлорохина описаны выраженные обострения кожной патологии.

22. Как лечить синдром Рейтера, рефрактерный к терапии МБАРП?

Синдром Рейтера можно лечить сульфасалазином, метотрексатом или азатиоприном. Необходимо соблюдать осторожность перед началом иммуносупрессивной терапии пациентов с синдромом Рейтера и убедиться, что они не являются ВИЧ-положительными. Манифестация СПИД в некоторых случаях провоцируется иммуносупрессивной терапией. Подобная ситуация также описана для ВИЧ-положительных пациентов с псориазом.

23. При каких ревматических синдромах показано лечение гидроксихлорохином (плаквенилом)?

Ревматоидный артрит, СКВ, палиндромный ревматизм, псориатический артрит и, возможно, синдром Шегрена. Сообщалось об эффективном применении гидроксихлорохина при псориатическом артрите, но при этом наблюдаются выраженные обострения патологии кожи.

24. Какие ревматические синдромы лечат сульфасалазином?

Ревматоидный артрит
Синдром Рейтера
Псориатический артрит
Анкилозирующий спондилит (периферические проявления)
Энтеропатический артрит

25. При каких синдромах показано лечение золотом?

Ревматоидный артрит	Палиндромный ревматизм
Псориатический артрит	Синдром Рейтера (возможно)

22 Зак. 3514

26. Назовите заболевания, которые обычно лечат D-пеницилламином.

Ревматоидный артрит
Системный склероз (спорно)
Болезнь Вильсона
Цистинурия
Первичный билиарный цирроз (спорно)

Обширные ретроспективные исследования выявили уменьшение прогрессирования кожной патологии при длительной терапии системного склероза. Однако из-за отсутствия проспективных исследований и наличия потенциальных побочных эффектов некоторые ревматологи назначают D-пеницилламин при этом заболевании. (Использование D-пеницилламина для лечения ревматоидного артрита обсуждалось в ответе на вопрос 13.)

Избранная литература

Canadian Hydroxychloroquine Study Group: A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. N. Engl. J. Med., 324: 150, 1991.

Cash J. M., Klippel J. H. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 330: 1368, 1994.

Dougados M., van der Linden S., Leirisalo-Repo M. et al. Sulfasalazine in the treatment of spondyloarthropathy: A randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum., 38: 618–627, 1995.

Felson D. T., Anderson J. J., Meenan R. F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 33: 1449, 1990.

Felson D. T., Anderson J. J., Meenan R. F. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis: A metaanalysis of published clinical trials. Arthritis Rheum., 35: 11–17, 1992.

Harris E. D. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Kelley W. N., Harris E. D. Jr., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 912–923.

Klippel J. H., Dieppe P. A. Rheumatology. London, Mosby Europe, 1994.

McCarty D. J., Koopman W. J. Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.

O'Dell J., Haire C., Erikson N. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine, or a combination of these medications. N. Engl. J. Med., 334: 1287–1291, 1996.

Situnayake R. D., Grindulis K. A., McConkey B. Long term treatment of rheumatoid arthritis with sulphasalazine, gold, or penicillamine: A comparison using life-table methods. Ann. Rheum. Dis., 46: 177, 1987.

Williams H. J. Rheumatoid arthritis. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 86–99.

Fauci A., Young K. Jr. Immunoregulatory agents. In: Kelley W. N., Harris E. D. Jr., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 797–821.

Felson D. T., Anderson J. J., Meenan R. F. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 33: 1449, 1990.

Klassen L. W., Calabrese L. H., Laxer R. M. Intravenous immunoglobulin in rheumatic disease. Rheum. Dis. Clin. North Am., 22: 155–174, 1996.

Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby Europe, 1994, 14.1–4.

Kremer J. M., Alarcon G. S., Lightfoot R. W. Jr. et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. Arthritis Rheum., 37: 316, 1994.

Landewe R. B. M., Goei H. S., van Rijthoven A. W. A. M. et al. A randomized, double-blind, 24-week controlled study of low dose cyclosporine versus chloroquine for early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 37: 637, 1994.

Lewis E. J., Hunsicker L. G., Lan S. P. et al. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. N. Engl. J. Med., 326: 1373–1379, 1992.

McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12 ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 645–664.

Morgan S. L., Baggott J. E., Vaughn W. H. et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 33: 9, 1990.

Ratko T. A., Bumett D. A., Fouike G. E. et al. Recommendations for off-label use of intravenously administered immunoglobulin preparations. JAMA, 273: 1865–1870, 1995.

Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993.

Situnayake R. D., Grindulis K. A., McConkey B. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with sulphasalazine, gold, or penicillamine: A comparison using life-table methods. Ann. Rheum. Dis., 46: 177, 1987.

Strand V., Keystone E., Breedveld F. Biologic agents for treatment of rheumatoid arthritis. Rheum. Dis. Clin. North Am., 22: 117–132, 1996.

Tugwell P., Pincus T., Yocum D. et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med., 333: 137–141, 1995.

ГЛАВА 88. ГИПОУРИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА И КОЛХИЦИН

David R. Finger, M.D.

1. Каковы цели лечения подагры?

Основная цель — безопасное и быстрое купирование острых атак (устранение боли и восстановление функции суставов). Это обычно достигается с помощью НПВС или колхицина. Когда данная цель достигнута, следующими задачами становятся профилактика рецидивов, прогрессирования деструктивной артропатии, образования тофусов и нефролитиаза.

2. Что такое колхицин?

Колхицин — это алкалоид, получаемый из растения *Colchicum autumnale*. Он использовался для лечения острой подагры в течение почти двух веков и для устранения суставных болей с VI в. Долгое время считалось, что купирование острого артрита приемом колхицина является диагностическим признаком подагры, хотя некоторые другие воспалительные артропатии (псевдоподагра, острый саркоидоз) также хорошо поддаются терапии этим средством. Еще более столетия назад Гарро (Garrod) утверждал, что "колхицин обладает такой же специфичностью для контроля воспалительного процесса при подагре, как и кора хинного дерева при интермиттирующей лихорадке. ... Мы иногда можем дифференцировать подагру от любого другого вида воспаления, наблюдая действие колхицина в динамике."

3. В каких случаях показана терапия колхицином? Какие дозы препарата при этом используются?

Колхицин можно использовать при острых атаках подагры и в качестве профилактического средства против рецидивов, особенно если проводится гипоурикемическая терапия. Колхицин выпускается в форме таблеток по 0,5 мг и 0,6 мг и раствора для парентерального введения, содержащего 0,5 мг/мл.

Средняя профилактическая доза составляет 0,5 мг два раза в сутки. При длительном применении такая доза или полностью предупреждает обострения, или существенно снижает их частоту более чем у 90 % пациентов. Профилактические дозы колхицина обычно не вызывают желудочно-кишечных побочных эффектов, и противорецидивную терапию необходимо проводить в течение нескольких месяцев на фоне отсутствия симптомов подагры.

При обострениях наиболее эффективно назначение колхицина в первые несколько часов. Доза при приеме внутрь может достигать 0,5 мг/ч до улучшения состояния или появления побочного действия, но не более 12 таблеток (за исключением пожилых людей и пациентов с почечной недостаточностью, которые должны получать меньшее количество таблеток). Боль обычно купируется в течение 24 ч у 90 % пациентов, но при таком режиме приема препарата во многих случаях возникает диарея.

4. Каковы противопоказания для парентерального введения колхицина?

При парентеральной терапии вероятность возникновения желудочно-кишечных побочных эффектов по сравнению с приемом внутрь меньше, но другие токсические эффекты значительно более выражены. Во многих странах, включая Великобританию и США, парентеральная форма колхицина не используется, так как описаны летальные случаи в результате супрессии костного мозга. По этой причине парентеральное введение препарата, по-видимому, допустимо только тогда, когда пациент не способен принимать его внутрь. Колхицин для внутривенного введения, вероятно, будет снят с производства вследствие его высокой токсичности.

Противопоказания к внутривенному введению колхицина

АБСОЛЮТНЫЕ	ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ
Предсуществующая депрессия костного мозга	Предшествующее применение колхицина
Клиренс креатинина < 10 мл/мин	Печеночная или почечная недостаточность
Внепеченочная билиарная обструкция	Старческий возраст
Сепсис	Локализованная инфекция

5. Что еще надо знать о дозировке и об особенностях лечения колхицином, вводимым парентерально?

- Не более 2 мг колхицина на одно введение, а суточная доза не должна превышать 4 мг. У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью и у людей пожилого возраста дозу следует уменьшить на 50 %. Нельзя использовать колхицин при сочетании почечной и печеночной дисфункции.
- Колхицин может вызывать локальный некроз тканей, поэтому он должен вводиться через отдельную внутривенную систему для уменьшения риска экстравазального попадания препарата.
- Не следует дополнительно назначать колхицин ранее чем через 7 дней после его парентерального введения.

6. Что известно о механизмах действия и фармакокинетике колхицина?

Колхицин не влияет на концентрацию уратов в сыворотке крови и на их метаболизм. Это противовоспалительный препарат, прежде всего он необратимо связывается с димерами тубулина, предупреждая их превращение в микротубулы (что препятствует хемотаксису нейтрофилов). Кроме того, колхицин тормозит мембранозависимые функции нейтрофилов (фагоцитоз) и ингибирует фосфолипазу A_2. Это приводит к снижению концентрации воспалительных простагландинов и лейкотриенов. Колхицин не связывается с белками плазмы и обладает высокой растворимостью в липидах, легко проникая во все ткани. Период полувыведения составляет 4 ч при приеме внутрь и менее 1 ч при парентеральном введении. Колхицин можно обнаружить в нейтрофилах в срок до 10 сут после однократного введения. Он метаболизируется в печени и экскретируется преимущественно с желчью, 20 % препарата выводится в неизмененном виде с мочой.

7. Опишите различные проявлениях токсичности колхицина.

Большинство побочных эффектов колхицина дозозависимы и чаще наблюдаются при внутривенном введении, чем при приеме внутрь (за исключением желудочно-кишечных осложнений). Антидотов к колхицину не существует, а гемодиализ при передозировке неэффективен. Потенциальные побочные эффекты включают:

- желудочно-кишечные осложнения (диарея, тошнота, рвота, редко — синдром мальабсорбции и геморрагический гастроэнтерит); обычно при приеме внутрь;
- супрессия костного мозга (тромбоцитопения, лейкопения);
- нейромиопатия (увеличение активности креатинкиназы, слабость, периферическая нейропатия, лизосомальные вакуоли при биопсии); обычно наблюдается при почечной недостаточности на фоне хронической терапии;
- алопеция;
- шок, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (парентеральная терапия);
- дисфункция ЦНС;
- целлюлит или тромбофлебит (парентеральная терапия).

8. Какие имеются антигиперурикемические препараты?

К антигиперурикемическим препаратам относятся урикозурические средства (пробенецид и сульфинпиразон), снижающие концентрацию уратов в сыворотке крови посредством увеличения почечной экскреции мочевой кислоты, а также ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол), подавляющие синтез мочевой кислоты путем ин-

гибирования ксантиноксидазы — фермента, участвующего в конечной стадии продукции мочевой кислоты. Эти препараты следует назначать только после полного купирования обострения подагры.

Риск рецидива после начала антигиперурикемической терапии можно уменьшить, ступенчато повышая дозы препарата и проводя профилактическое лечение колхицином или НПВС. Решение об использовании антигиперурикемических средств является обычно не столь срочным, поэтому следует начинать эту терапию только тогда, когда она действительно показана. У некоторых пациентов с выраженными тофусами урикозурические препараты можно безопасно применять в сочетании с аллопуринолом.

9. Какие пациенты с подагрой являются кандидатами на проведение урикозурической терапии?

- Гиперурикемия в результате снижения экскреции мочевой кислоты (< 800 мг мочевой кислоты в моче, собранной за 24 ч при обычной диете).
- Возраст < 60 лет.
- Клиренс креатинина < 50 мл/мин.
- Отсутствие нефролитиаза в анамнезе.

10. Назовите урикозурические препараты и опишите механизм их действия.

Многие препараты обладают урикозурическими свойствами, включая аспирин и салицилаты в высоких дозах, но двумя наиболее распространенными в клинической практике средствами являются пробенецид и сульфинпиразон. Урикозурические препараты относятся к слабым органическим кислотам, подобно мочевой кислоте, и увеличивают ее экскрецию с мочой посредством конкурентного ингибирования канальцевой реабсорбции уратов. Эти препараты эффективно снижают содержание мочевой кислоты в сыворотке крови до < 6,7 мг/дл у 75 % пациентов. Следует избегать одновременного использования низких доз аспирина или салицилатов, так как они ингибируют секрецию уратов. Урикозурические средства работают лучше при щелочной реакции мочи и хорошем суточном диурезе (> 1500 мл), который минимизирует риск мочекислой нефропатии и нефролитиаза.

11. Как дозируются пробенецид и сульфинпиразон? Чем отличаются эти препараты?

Сульфинпиразон — аналог метаболита фенилбутазона, но он не обладает противовоспалительными свойствами. Этот препарат на 98 % связывается с белками плазмы и имеет период полувыведения 1–3 ч. 20–45 % препарата выводится в неизмененной форме с мочой, остальная часть — в виде урикозурического метаболита. В отличие от пробенецида, сульфинпиразон имеет антитромбоцитарную активность, поскольку ингибирует синтез тромбоксана. Препарат выпускается в таблетках по 100 и 200 мг. В начале лечения назначается по 50 мг 2 раза в сутки с дальнейшим ступенчатым увеличением до поддерживающего уровня 300–400 мг/сут в 3–4 приема. Сульфинпиразон в 3–6 раз более эффективен, чем пробенецид у пациентов с почечной недостаточностью.

Пробенецид оказывает более длительное действие (6–12 ч) и сильнее метаболизируется по сравнению с сульфинпиразоном. Аллопуринол увеличивает период полувыведения пробенецида, а пробенецид увеличивает период полувыведения пенициллина, ампициллина, дапсона, индометацина и сульфинпиразона, снижая их почечную экскрецию, и замедляет метаболизм гепарина. Пробенецид выпускается

в таблетках по 500 мг. Прием препарата начинается с 250 мг 2 раза в день, в дальнейшем доза может быть ступенчато увеличена до 3 г/сут (средняя доза 1 г/сут) в 2–3 приема.

12. Каковы побочные эффекты урикозурической терапии?

Урикозурические препараты обычно хорошо переносят более чем 90 % пациентов, при этом серьезные осложнения наблюдаются редко.

Предотвращаемые
- Обострения подагры
- Уратная нефропатия
- Уратный нефролитиаз

Относительно частые
- Гастроинтестинальные симптомы (10 %)
- Дерматит (5 %)
- Головная боль
- Лекарственная лихорадка

Редкие
- Гемолитическая анемия
- Апластическая анемия
- Нефротический синдром
- Гепатонекроз
- Анафилаксия

13. Назовите ингибиторы синтеза мочевой кислоты.

Аллопуринол, аналог гипоксантина, является наиболее часто используемым ингибитором синтеза мочевой кислоты. Оксипуринол, аналог ксантина и основной метаболит аллопуринола, плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. В США этот препарат не применяется, но в Европе назначается пациентам, у которых отмечены аллергические реакции на аллопуринол.

14. Каковы показания к использованию аллопуринола?

Показания к назначению аллопуринола при подагре:

1. Гиперпродукция уратов (мочевая кислота > 800 мг в моче, собранной за 24 ч, при обычной диете).
2. Нефролитиаз.
3. Почечная недостаточность (клиренс креатинина < 50 мл/мин).
4. Тофусы (может потребоваться 6–12 мес для их рассасывания).
5. Неэффективность или непереносимость урикозурических препаратов.

Другие показания к назначению аллопуринола:

1. Гиперурикемия с нефролитиазом любого типа.
2. Профилактика синдрома лизиса опухоли.
3. Дефицит гипоксантинфосфорибозилтрансферазы (синдром Леша–Найхена [Lesch–Nyhan]).
4. Гиперурикемия вследствие миелопролиферативных нарушений.
5. Концентрация уратов в сыворотке крови > 12,0 мг/дл или количество мочевой кислоты в суточной моче > 1100 мг.

15. Опишите механизм действия и фармакокинетические свойства аллопуринола.

Аллопуринол снижает концентрацию уратов в крови и в моче путем ингибирования ксантиноксидазы, что приводит к увеличению содержания предшественников ксантина и гипоксантина. Сам аллопуринол метаболизируется ксантиноксидазой до активного метаболита оксипуринола, концентрацию которого можно измерить для оценки эффекта. Препараты, метаболизм которых зависит от этого фермента, например 6-меркаптопурин и азатиоприн, при введении с аллопуринолом требуют снижения дозы на 50–75 %. Аллопуринол хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном

тракте и имеет период полувыведения 40 мин; а оксипуринол всасывается плохо, но имеет гораздо более длительный период полувыведения (14–28 ч). При почечной недостаточности дозу аллопуринола необходимо уменьшить. Максимальный антигиперурикемический эффект развивается на 4–14-е сутки лечения.

16. Каковы дозировки аллопуринола?

Аллопуринол выпускается в таблетках по 100 мг и 300 мг, обычно принимаемых 1 раз в день до снижения концентрации уратов в сыворотке < 6,7 мг/дл. Средняя доза для достижения такого эффекта составляет 300 мг/сут, но может быть увеличена до 600 мг/сут. Если для снижения содержания мочевой кислоты до адекватного уровня требуется доза аллопуринола > 300 мг/сут, следует выявить другие корригируемые факторы, которые могут приводить к гиперурикемии. Дозу необходимо снижать при почечной недостаточности, так как оксипуринол выводится почками. Доза уменьшается до 200 мг/сут, если скорость клубочковой фильтрации не превышает 60 мл/мин, и до 100 мг/сут, когда она снижается до 20 мл/мин.

17. Назовите основные токсические эффекты аллопуринола.

Общая частота встречаемости побочных эффектов около 20 %, но только 5 % всех пациентов вынуждены прекратить прием препарата вследствие его токсичности. Десенсибилизация при приеме внутрь низких доз была эффективна у некоторых пациентов с менее серьезными реакциями на аллопуринол.

Частые (и редко серьезные) осложнения

- Острый подагрический артрит
- Макуло-папулезная эритема (3–10 %; риск в 3 раза выше в сочетании с ампициллином)
- Тошнота
- Диарея
- Аномальная активность печеночных ферментов
- Головная боль

Нечастые (потенциально опасные) осложнения

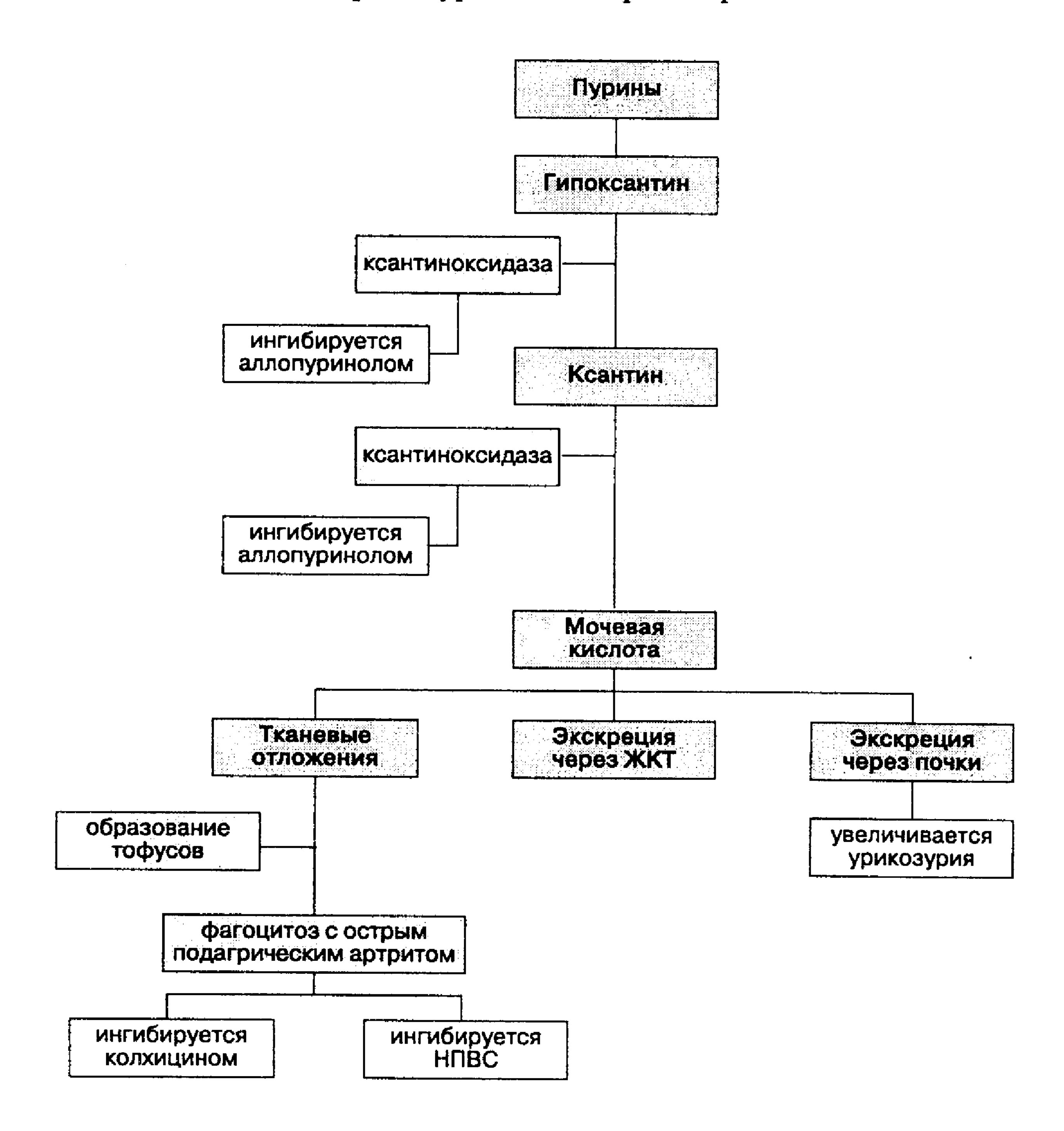
- Токсический эпидермальный некролиз, шелушащийся дерматит
- Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу
- Супрессия костного мозга
- Гепатит
- Васкулит
- Периферическая нейропатия
- Почечная патология (интерстициальный нефрит)
- Оксипуриноловый или ксантиновый нефролитиаз
- Катаракта
- Саркоидозоподобная реакция
- Алопеция
- Лимфаденопатия
- Лихорадка

18. В чем заключается синдром гиперчувствительности к аллопуринолу?

Синдром гиперчувствительности к аллопуринолу возникает примерно у 10 % пациентов с аллопуриноловой сыпью. Обычно у них имеется почечная недостаточность (75 %) и проводится диуретическая терапия (50 %). Этот синдром, как правило, развивается через 2–4 нед. после начала лечения (смертность достигает 25 %). Клини-

ческие проявления включают кожную сыпь, лихорадку, эозинофилию, гепатонекроз, лейкоцитоз и ухудшение почечной функции у большинства пациентов. Для лечения эффективны высокие дозы преднизона и проведение гемодиализа (для удаления оксипуринола).

19. Укажите места действия препаратов, используемых для лечения острой подагры и снижения концентрации уратов в сыворотке крови.



Препараты, используемые для лечения подагры, и места их действия
(По: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology. London, Mosby, 1994.)

Избранная литература

Emmerson B. T. Antihyperuricemics. In: Klippel J. H., Dieppe P. A. (eds). Rheumatology, London, Mosby, 1994, 8: 15.1–15.6.

Fam A. G., Lewtas J., Stein J., Paton T. W. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. Am. J. Med., 93: 299–302, 1992.

Fox I. H. Antihyperuricemic drugs. In: Kelly W. N., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 822–831.

Hande K. R., Noone R. M., Stone W. J. Severe allopurinol toxicity: Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. Am. J. Med., 76: 47–56, 1984.

Hardin J. G., Longenecker G. L. Drugs used in the treatment of gout and pseudogout. In: Hardin J. G., Longenecker G. L. (eds). Handbook of Drug Therapy in Rheumatic Disease. Boston, Little, Brown & Co, 1992, 146–174.

Hartung E. F. History of the use of colchicine and related medicaments in gout. Ann. Rheum. Dis., 13: 190–200, 1954.

Roberts W. N., Liang M. H., Stern S. H. Colchicine in acute gout: Reassessment of risks and benefits. JAMA, 257: 1920–1922, 1987.

Singer J. Z., Wallace S. L. The allopurinol hypersensitivity syndrome: Unnecessary morbidity and mortality. Arthritis Rheum., 29: 82–87, 1986.

Terkeltaub R. A. Pathogenesis and treatment of crystal-induced inflammation. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 1819–1833.

Wallace S. L., Bernstein D., Diamond H. Diagnostic value of the colchicine therapeutic trial. JAMA, 199: 525–528, 1967.

Wallace S. L., Singer J. Z. Systemic toxicity associated with the intravenous administration of colchicine — Guidelines for use. J. Rheumatol., 15: 495–499, 1988.

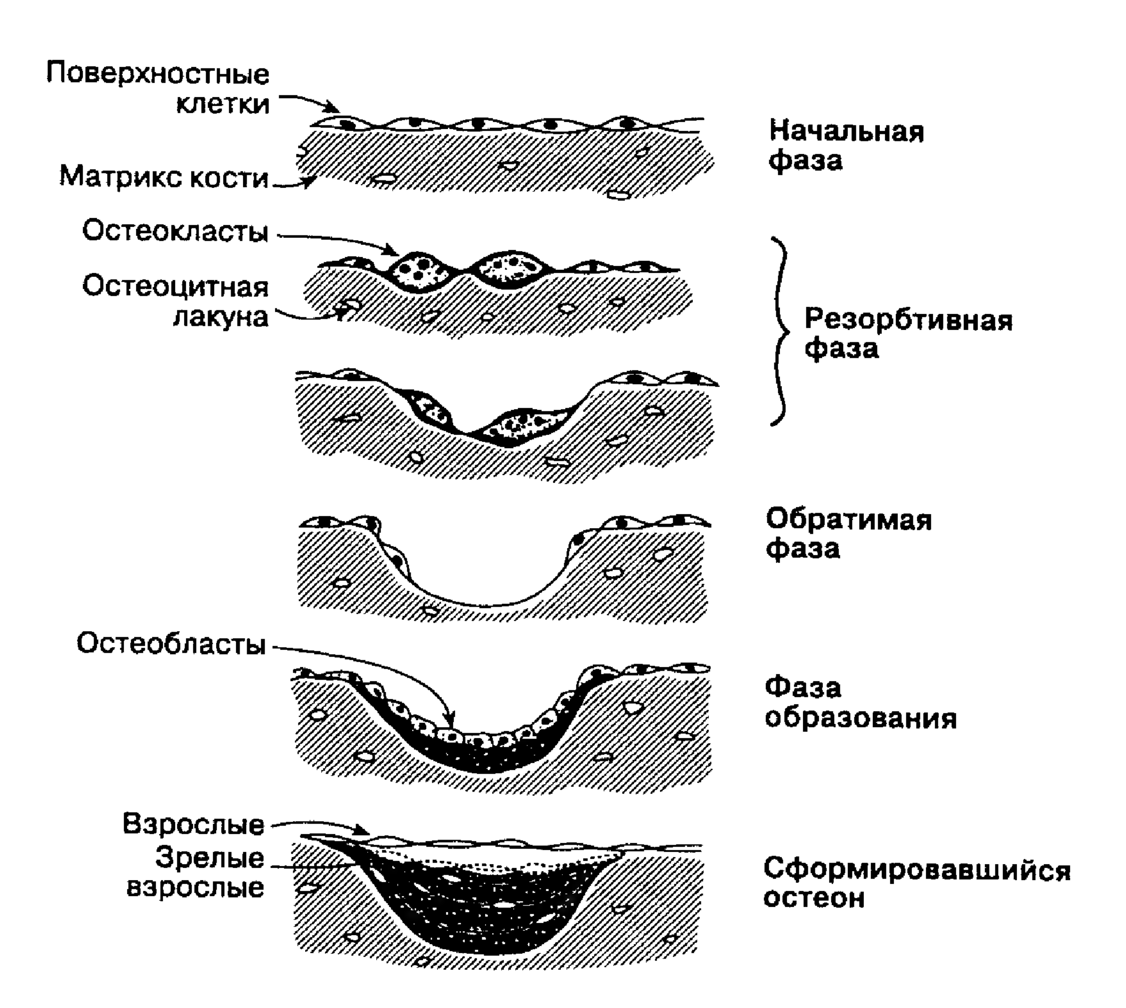
Wortmann R. L. Management of hyperuricemia. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 1807–1818.

ГЛАВА 89. ПРЕПАРАТЫ, УКРЕПЛЯЮЩИЕ КОСТИ

Michael T. McDermott, M.D.

1. Что такое костная перестройка?

Это процесс, в ходе которого остеокласты резорбируют старую костную ткань, а остеобласты секретируют остеоид, который затем минерализируется кристаллами гидроксиапатита, формируя новую кость. Костная перестройка обеспечивает удаление слабой старой костной ткани и замещение ее крепкой новой костью в тех отделах скелета, которые подвергаются наибольшему механическому напряжению.



Перестройка кости. Остеокласты резорбируют старую костную ткань, оставляя пустую резорбционную полость. Затем остеобласты заполняют эту полость, секретируя остеоид, который минерализуется кальцием и фосфатом из внеклеточной жидкости, формируя новую кость. (Из: Peck W. A. (ed.). Bone and Mineral Research Annual 2, New York, Elsevier, 1984.)

2. Когда происходит костная резорбция?

Костная резорбция наблюдается при условии участия стволовых гемопоэтических клеток в формировании новых остеокластов. Эти многоядерные гигантские клетки присоединяются к поверхности кости своей рифленой мембраной и секретируют кислоту и ферменты, разрушающие кость. Резорбция кости остеокластами стимулируется, прежде всего, циркулирующим паратиреоидным гормоном и локально продуцируемыми цитокинами (интерлейкин-6). Процесс ингибируется кальцитонином, половыми стероидами и другими цитокинами.

3. Как регулируется образование костной ткани?

Образование костной ткани происходит благодаря тому, что остеобласты секретируют остеоид, который затем минерализуется путем депонирования кристаллов гидроксиапатита (кальция фосфата). Образование кости стимулируется паратиреоидным гормоном, половыми стероидами, инсулиноподобным фактором роста 1 и локально продуцируемыми цитокинами.

4. Чем различаются высокооборотный и низкооборотный остеопороз?

Высокооборотный остеопороз проявляется быстрым исчезновением костной ткани вследствие большой скорости костной резорбции в сочетании с нормальной или умеренно повышенной остеоформацией. Эта форма обычно наблюдается в первые годы после менопаузы и ответственна менее чем за 30 % всех случаев остеопороза. Моче-

вая экскреция поперечных цепей пиридинолина, маркера резорбции, и концентрация остеокальцина сыворотки, отражающего процесс остеоформации, в нормальных пределах или повышены. Лечение осуществляют антирезорбтивными средствами.

Низкооборотный остеопороз проявляется низкой скоростью костной резорбции и еще более низкой скоростью образования новой костной ткани. Эта форма обычно наблюдается у пациенток через более чем 10 лет после менопаузы. Имеется тенденция к снижению мочевой экскреции поперечных цепей пиридинолина и концентрации остеокальцина. Лечение проводится средствами, стимулирующими остеоформацию.

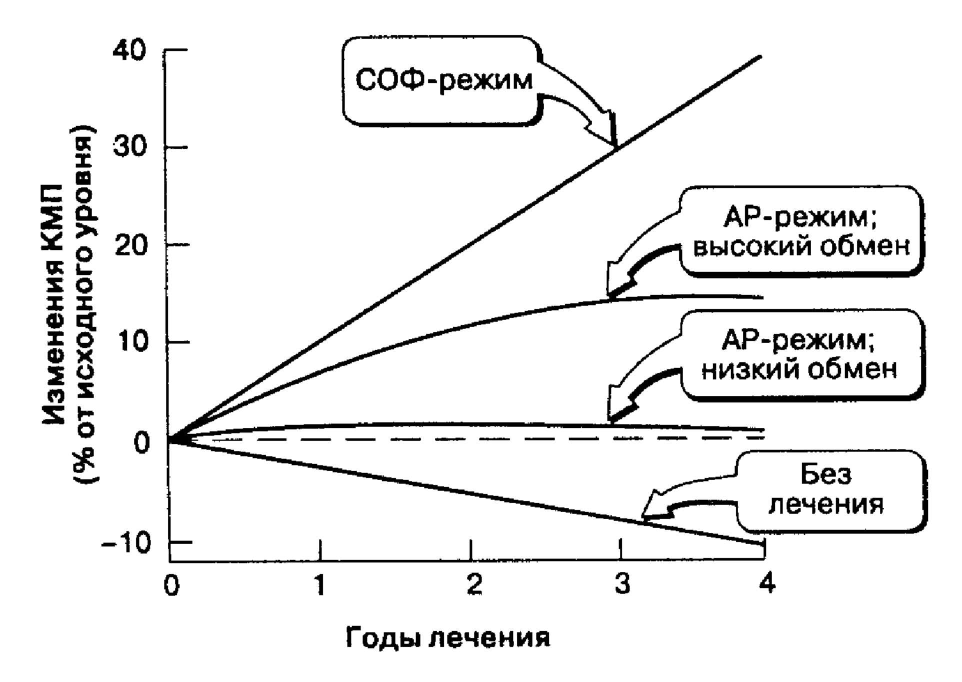
5. Какие терапевтические средства эффективно воздействуют на костное ремоделирование?

Действие средств на костную резорбцию

ИНГИБИРУЮЩИЕ РЕЗОРБЦИЮ	СТИМУЛИРУЮЩИЕ ОБРАЗОВАНИЕ
Кальций	Ионы фтора
Витамин D	Кальцитриол
Эстроген	Андрогены
Кальцитонин	Гормон роста
Бисфосфонаты	Паратиреоидный гормон

6. Как антирезорбтивные и стимулирующие остеоформацию средства действуют на костную массу?

Стимулирующие остеоформацию средства обычно вызывают почти линейное возрастание костной массы у большинства пациентов. Антирезорбтивные препараты, как правило, увеличивают костную массу на 0–4 % при низкооборотном остеопорозе и на 5–20 % при высокооборотном остеопорозе в первые 6–18 мес лечения, в дальнейшем костная масса стабилизируется на постоянном уровне.



Изменение костной минеральной плотности (КМП) в результате терапевтических воздействий. Стимулирующие остеоформацию (СОФ) препараты вызывают линейное возрастание КМП. Антирезорбтивные (АР) средства транзиторно увеличивают КМП на 5–20 % при высокооборотном остеопорозе и на 0–4 % при низкооборотном, после чего они поддерживают КМП на стабильном уровне. (Из: Riggs B. L., Melton III L. J. The prevention and treatment of osteoporosis. N. Engl. J. Med., 327: 620–627, 1992.)

7. Как антирезорбтивные средства увеличивают костную массу?

Эти препараты значительно уменьшают костную резорбцию, не влияя на остеоформацию. В результате, по крайней мере временно, остеоформация превосходит резорбцию, и костная масса увеличивается. Этот феномен называют временным костным ремоделированием. Через 6–18 мес остеоформация ступенчато снижается до уровня резорбции, и дальнейшего увеличения костной массы не происходит.

8. Почему антирезорбтивные препараты являются средствами первого выбора для профилактики и лечения остеопороза?

Антирезорбтивные препараты обычно безопасны, эффективны и не слишком дорогостоящие. Стимулирующие остеоформацию препараты в целом имеют меньшую эффективность, более существенные побочные эффекты и/или высокую стоимость. Кроме того, большинство из них все еще находятся на стадии исследований.

9. Какие пищевые продукты являются лучшими источниками кальция?

Молочные продукты и обогащенные кальцием соки цитрусовых. Необходимо выяснить у пациентов, потребляют ли они эти продукты. Если с пищей в организм поступает недостаточно кальция, следует использовать кальциевые добавки.

Пищевые источники кальция

ИСТОЧНИК	ПРИМЕРНОЕ СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ
Молоко	300 мг/чашку
Сыр	200 мг/унцию[1]
Йогурт	350 мг/чашку
Цитрусовый сок с кальцием	300 мг/чашку

[1]Унция = 28,35 г.

10. Какова рекомендуемая норма потребления кальция внутрь?

Для мужчин и женщин до менопаузы — 1000 мг в сутки. Для женщин после менопаузы и пациентов с остеопорозом — 1500 мг в сутки.

11. Какова роль терапии витамином D?

Витамин D способствует абсорбции кальция в кишечнике. Рекомендуемая суточная доза витамина D составляет 400 ЕД. Введение 400–800 ЕД в сутки обеспечивает оптимальную абсорбцию кальция и уменьшает редукцию костной ткани, особенно в зимние месяцы, когда существенно снижается воздействие солнечного света на кожу. Кальцитриол в физиологических дозах 0,25–1,0 мкг/сут имеет сходный эффект, но он значительно дороже.

12. Какова роль заместительной терапии эстрогенами при остеопорозе?

Эстрогены ингибируют костную резорбцию. Они умеренно увеличивают костную массу и снижают риск переломов позвоночника, бедра и костей запястья. Эстрогены наиболее эффективны для профилактики остеопороза, развивающегося после менопаузы. Показано, что эстрогены полезны также для лечения уже возникшего остеопороза. Нерожавшие женщины также должны получать **прогестерон** для профилактики эстрогениндуцируемой гиперплазии эндометрия и карциномы матки. Основным недостатком циклической гормональной заместительной терапии является подавление менструаций, которое существенно уменьшается или устраняется при непрерывном (ежедневном) режиме лечения.

Обычные режимы заместительной терапии эстрогенами

ПРЕПАРАТ	ДОЗА	РЕЖИМ	
		ЦИКЛИЧЕСКИЙ	ЕЖЕДНЕВНЫЙ
Заменители эстрогена			
Конъюгированные эстрогены (премарин — Premarin)	0,625–1,25 мг	1–25-й дни цикла	Ежедневно
Этинил эстрадиол	50 мг	1–25-й дни цикла	Ежедневно
Эстрогеновый пластырь (эстрадерм — Estraderm)	0,05–0,1 мг	Каждый 3-й день, 1–25-й дни цикла	Каждый 3-й день
Заменители прогестерона			
Медроксипрогестерон — Medroxyprogesterone (провера — Provera)	10 мг	13–25-й дни цикла	
	2,5 мг		Ежедневно

13. Насколько эффективен кальцитонин при лечении остеопороза?

Кальцитонин напрямую ингибирует остеокласты. При этом наблюдается небольшой прирост костной массы, подобно таковому при действии эстрогенов. Кальцитонин также значительно уменьшает боли у 80 % пациентов с переломами, это происходит за счет высвобождения опиоидов в центральной нервной системе. Кальцитонин чаще всего назначают в виде подкожных инъекций в дозе от 50 ЕД 3 раза в неделю до 100 ЕД/сут. Имеется также носовой аэрозоль кальцитонина (миакальцин — Miacalcin, 200 ЕД/доза). Рекомендуется попеременное введение одной дозы в одну из ноздрей ежедневно.

14. Эффективно ли лечение бисфосфонатами при остеопорозе?

Бисфосфонаты умеренно увеличивают костную массу и снижают частоту возникновения переломов. Пока не ясно, эффективны ли эти препараты при длительном применении, но предварительные результаты положительные. Этидронат (Etidronate) назначается циклами: внутрь в дозе 200 мг 2 раза в день в первые 14 сут каждого 90-дневного цикла. Кальциевые добавки, нарушающие абсорбцию бисфосфонатов в кишечнике, исключаются в эти 14 дней, но должны применяться в последующие 76 дней цикла. Алендронат (Alendronate), новое и более сильное средство, назначается по 10 мг внутрь каждое утро, при этом кальциевые добавки употребляются на ночь.

15. Какова роль физических упражнений при лечении остеопороза?

Физические упражнения стимулируют остеоформацию и ингибируют резорбцию. Они способствуют снижению вероятности и тяжести падений за счет улучшения мышечной силы и координации движений. Полезны упражнения как с дополнительной нагрузкой, так и без нее.

16. Каково действие фтористого натрия на скелет?

Фтористый натрий стимулирует остеоформацию посредством неясных пока механизмов. У пациентов с остеопорозом препарат в дозе 50–75 мг/сут внутрь вызывает прогрессивное увеличение костной массы. Однако гистологически кость дезорганизована, а клинически не наблюдается снижения вероятности переломов, что свидетельствует о структурной или механической аномалии новой костной ткани.

17. Наблюдаются ли побочные эффекты при лечении фтористым натрием?

Симптомы гастрита развиваются у 20–30 % пациентов при приеме 50 мг препарата в день и у 50 % пациентов — при дозе 75 мг/сут.

Синдром болезненности нижних конечностей, заключающийся в острых болях, слабости и дрожании ног, наблюдается у многих пациентов. Эти нарушения, возможно, обусловлены быстрой заменой старой костной ткани на новую. Для устранения синдрома необходимы покой и аналгезия, тогда исчезновение симптоматики происходит через 6–8 нед после прекращения приема препарата. При возобновлении терапии фтористым натрием рецидива синдрома, как правило, не наблюдается.

18. Должны ли мы отказаться от использования фтористого натрия в качестве терапевтического средства при остеопорозе?

Совсем нет. Большинство специалистов считают, что просто еще не найден оптимальный способ использования данного препарата. Результаты недавних исследований показали, что интермиттирующая терапия пролонгированной формой фтористого натрия увеличивает костную массу и уменьшает вероятность новых переломов при низкой частоте побочных эффектов.

19. Как терапия кальцитриолом (1,25-дигидроксивитамин D) действует на целостность скелета?

Стимулируя кишечную абсорбцию кальция, физиологические дозы кальцитриола (0,5 мкг/сут) способствуют положительному балансу кальция и снижают вероятность переломов. Высокие дозы кальцитриола (2 мкг/сут) дополнительно стимулируют остеоформацию, приводя к увеличению плотности кости. Высокие дозы препарата необходимо сочетать с низкой или умеренной кальциевой диетой во избежание возникновения токсических эффектов.

20. Как своевременно выявить токсическое действие кальцитриола?

Витамин D и его аналоги являются жирорастворимыми веществами и поэтому могут накапливаться в организме до достижения токсического уровня. Токсический эффект витамина D проявляется сначала гиперкальцийурией, предрасполагающей к нефролитиазу и, иногда, к гиперкальциемии. Пациентов, получающих сверхфизиологические дозы витамина D или кальцитриола, необходимо обследовать каждые 6 мес с измерением суточной мочевой экскреции кальция и концентрации кальция в сыворотке крови.

21. Увеличивают ли андрогены костную массу?

Андрогены являются анаболиками, стимулирующими остеоформацию. У мужчин со сниженной функцией гонад замещающая терапия тестостероном существенно увеличивает скелетную массу. Подобные результаты получены и при использовании андрогенов у женщин после наступления менопаузы, однако побочные эффекты (гирсутизм, угри, временное облысение и другие признаки вирилизации) ограничивают применение этих препаратов.

22. Насколько эффективна терапия гормоном роста и инсулиноподобным фактором роста 1?

Гормон роста — это еще один анаболический агент, который способствует остеоформации. Очень полезное при дефиците гормона роста, это средство эффективно также при остеопорозе после наступления менопаузы и при сенильном остеопорозе. Терапия гормоном роста дорогостояща и вызывает осложнения, к которым относятся синдром акромегалии, гипергликемия и артериальная гипертензия. Исследования с инсулиноподобным фактором роста 1 (IGF-1) начались недавно, но предварительные результаты подтверждают его полезное действие на костное ремоделирование.

23. Как происходит увеличение костной массы при терапии паратиреоидным гормоном?

Остеобласты имеют на поверхности рецепторы для паратиреоидного гормона, у остеокластов таких рецепторов нет. Паратиреоидный гормон первоначально стимулирует остеобласты, секретирующие цитокины и другие факторы, которые, в свою очередь, стимулируют остеокласты. Паратиреоидный гормон, вводимый подкожно, больше способствует остеоформации, чем резорбции, и это приводит к прогрессирующему увеличению костной массы. Такая терапия в настоящее время стоит дорого, но в связи с многообещающими начальными результатами этот препарат активно изучается.

24. На каких принципах основано лечение фосфатом, принимаемым внутрь?

Фосфат, принимаемый внутрь, стимулирует интермиттирующую секрецию эндогенного паратиреоидного гормона, который, подобно инъекционной форме, может больше стимулировать остеоформацию, чем резорбцию. Нет убедительных доказательств того, что монотерапия фосфатом эффективна, но это средство способно оказаться полезным при комбинации с антирезорбтивным препаратом. Сейчас проводятся исследования эффективности формы фосфата для приема внутрь.

25. Что такое когерентная терапия?

Когерентная терапия, обозначаемая также **ADFR** (аббревиатура от слов активировать [activate], подавлять [depress], свободный [free], повторный [repeat]) — это схема, в которой антирезорбтивные препараты сочетаются или чередуются со средствами, стимулирующими остеоформацию. Самые хорошие результаты получены при сочетании гормона роста с кальцитонином и чередовании приема фосфата внутрь с этидронатом. Установлено, что обе схемы имеют минимальное преимущество или вообще не отличаются по эффективности от монотерапии антирезорбтивным препаратом. Поэтому, хотя данная концепция остается весьма привлекательной, необходимы дальнейшие исследования для уточнения ее преимуществ и возможного более широкого распространения.

Избранная литература

Brixen K. et al. A short course of recombinant human growth hormone treatment stimulates osteoblasts and activates bone remodeling in normal human volunteers. J. Bone Min. Res., 5: 609–618, 1990.

Chapuy M. C., Ariot M. E., Duboeuf F. et al. Vitamin D_3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N. Engl. J. Med., 327: 1637–1642, 1992.

Chestnut III C. H., Ivey J. L., Gruber H. E. et al. Stanozolol in postmenopausal osteoporosis: Therapeutic efficacy and possible mechanisms of action. Metabolism, 32: 571–580, 1983.

Civitelli R., Gonnelli S., Zacchel F. et al. Bone turnover in postmenopausal osteoporosis: Effect of calcitonin treatment. J. Clin. Invest., 82: 1268–1274, 1988.

Dawson-Hughes B., Dallal G. E., Krall E. A. et al. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. Ann. Intern. Med., 115: 505–512, 1991.

Degerblad M., Elgindy N., Hall K. et al. Potent effect of recombinant growth hormone on bone mineral density and body composition in adults with panhypopituitarism. Acta Endocrinol., 126: 387–393, 1992.

Ebeling P. R., Jones J. D., O'Fallon W. M. et al. Short-term effects of recombinant human insulin-like growth factor I on bone turnover in normal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., 77: 1384–1387, 1993.

Finkelstein J. S., Klibanski A., Neer R. M. et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 69: 776–782, 1989.

Gallagher J. C., Goidgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. Ann. Intern. Med., 113: 649–655, 1992

Harris S. T., Watts N. B., Jackson R. D. et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: Three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. Am. J. Med., 95: 557–567, 1993.

Hock J. M., Gera I. Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone. J. Bone Min. Res., 7: 65–72, 1992.

Johnston C. C. Jr., Miller J. Z., Slemenda C. W. et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N. Engl. J. Med., 327: 82–87, 1992.

Kleerekoper M., Mendlovic D. B. Sodium chloride therapy of postmenopausal osteoporosis. Endocr. Rev., 14: 312–323, 1993.

Lufkin E. G., Wahner H. W., O'Fallow W. M. et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann. Intern. Med., 117: 1–9, 1992.

Marx C. W., Dailcy G. E. III, Chemey C. et al. Do estrogens improve bone mineral density in osteoporotic women over age 65 ? J. Bone Min. Res., 7: 1275–1279, 1992.

Overgaard K., Hansen M. A., Jensen S. B., Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: A dose-response study. BMJ, 305: 556–561, 1992.

Pak C. Y. C., Sakhaee K., Adams-Huct M. S. et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Ann. Intern. Med., 123: 401–408, 1995.

Reis I. R., Ames R. W., Evans M. C., Gamble G. D., Sharpe S. J. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. N. Engl. J. Med. 328: 460–464, 1993.

Riggs B. L., Melton III L. J. The prevention and treatment of osteoporosis. N. Engl. J. Med., 327: 620–627, 1992.

Silverberg S. J., Shane E., Clemens T. L. et al. The effect of oral phosphate administration on major indices of skeletal metabolism in normal subjects. J. Bone Min. Res., 1: 383–388, 1986.

Slovik D. M., Rosenthal D. L., Doppelt S. H. et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1–34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. J. Bone Min. Res., 1: 377–381, 1986.

Watts N. B., Harris S. T., Genant H. K. et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. N. Engl. J. Med., 323: 73–79, 1990.

ГЛАВА 90. МЕТОДИКИ РЕАБИЛИТАЦИИ

Douglas E. Hemler, M.D.

1. Какова цель реабилитации пациентов с ревматическими заболеваниями?

Цель реабилитации — сохранение или восстановление способности пациента успешно функционировать в личной, семейной и общественной жизни — путем полноценного развития физического, психологического, социального, профессионального, непрофессионального и образовательного потенциалов с учетом физиологических или анатомических нарушений и имеющихся ограничений.

2. Какие функциональные способности пациента необходимо учитывать?

Оценка физических функций

- Анамнез: боли и усталость (можно использовать шкалы визуальных аналогов)
- Физикальное обследование
- Мануальное тестирование мышечной силы
- Объем движений (можно использовать гониометры)
- Хождение и ношение грузов
- Способность к повседневной активности
- Активность в часы досуга
- Профессиональная активность, включая работу, ведение хозяйства и учебу
- Половая активность
- Сон

Оценка психических/познавательных функций

- Эмоциональное состояние (депрессия, беспокойство, характер настроения)
- Навыки преодоления болезни
- Познавательные функции
- Согласие с планом лечения

Оценка социальных функций (семья, друзья, общество)

- Системы социальной поддержки
- Межличностные отношения
- Социальная интеграция
- Способность исполнять свою социальную роль
- Положение в семье
- Социоэкономические/финансовые факторы

3. Что необходимо учитывать для быстрой оценки функциональных способностей пациента с ревматическим заболеванием?

Наиболее важные действия, которые надо учитывать для быстрой оценки функционального статуса, легко запомнить, используя мнемонический ключ **ADEPTTS** — насколько хорошо пациент "адаптирован" к своей физической недееспособности:

A — Хождение (**A**mbulation);
D — Одевание (**D**ressing);
E — Прием пищи (**E**ating);
P — Личная гигиена (**P**ersonal hygiene);
T — Перемещения (**T**ransfers);

T — Туалет (Toileting);
S — Сон/сексуальная активность (Sleeping/Sexual activities).

4. Какие работники здравоохранения должны способствовать реабилитации пациентов с ревматическими заболеваниями? Какие методики реабилитации они используют?

Физиотерапевт — лечит пациентов и инструктирует их по использованию различных терапевтических и обезболивающих методик, включающих тепло, холод, диатермию, электростимуляцию, лечебную физкультуру, ходьбу, упражнения с грузом и разработку движений, функции и силы суставов.

Терапевт профпатолог — отвечает за оптимизацию функций пациента, инструктируя его по вопросам защиты суставов и сохранения энергии. Кроме того, данные специалисты разрабатывают и предоставляют больным адаптирующее оборудование и шины, особенно для восстановления функциональной активности верхних конечностей. Обеспечением пациентов ортопедическими устройствами для нижних конечностей чаще занимаются **подиатристы**.

Социальные работники и консультанты по реабилитации — помогают в решении социальных, экономических и психологических проблем, создающих стрессовые ситуации для пациента и его семьи. Сюда может входить помощь в организации отдыха, а также в межличностных и сексуальных отношениях пациента.

Психотерапевты — помогают пациентам разрешить их психологические проблемы, связанные с болями и потерей функции суставами.

Консультанты по вопросам профессиональной подготовки — способны мобилизовать ресурсы общества для переобучения и восстановления способности пациента работать.

Медицинские сестры по реабилитации и **специалисты по обучению** — ассистируют врачам в инструктировании пациентов с ревматическими заболеваниями. Предоставляют информацию, наблюдают и обеспечивают эмоциональную поддержку пациентам и их семьям.

НАГРУЗКА И ПОКОЙ

5. Назовите три формы покоя.

Покой у пациентов с артритом может применятся для временного обездвиживания воспаленного сустава, сохранения энергии или, при определенной патологии, для снижения СОЭ и активности креатинкиназы.

- **Локальный покой** обеспечивается какому-либо суставу с использованием шинирования для уменьшения боли, воспаления или предупреждения развития контрактуры.
- **Общий покой** используется на период до 4 нед, если соответствующая противовоспалительная терапия и амбулаторная реабилитация не эффективны в устранении проявлений ревматоидного артрита или полимиозита.
- **Кратковременный покой** становится все более популярным, особенно у пациентов с ревматоидным артритом. Это профилактический способ лечения воспаления и усталости. При этом пациент чередует свою повседневную активность длительностью более 30 мин с короткими периодами отдыха.

6. Какова польза физической нагрузки при артрите?

Утомляемость, слабость и снижение силы или выносливости являются типичными симптомами у пациентов с ревматическим заболеванием. Чрезмерный покой и отсут-

ствие активности могут быть основной причиной снижения мышечной силы. До 30 % мышечной массы и 5–10 % силы могут быть утрачены в течение одной недели иммобилизации сустава. Кроме того, неподвижность сустава способствует образованию контрактуры с уменьшением или потерей движений в нем. Целями и полезными эффектами лечебной физкультуры у пациентов с артритами являются:

- сохранение или улучшение объема движений в суставе;
- профилактика или уменьшение контрактур;
- увеличение мышечной силы;
- улучшение выносливости;
- сохранение минерализации костей;
- увеличение функциональных способностей;
- улучшение общего самочувствия.

7. Какие факторы учитывают при выборе программы физической нагрузки для пациента с ревматическим заболеванием?

- Стадия заболевания.
- Степень воспаления и деформации.
- Общее медицинское состояние пациента.
- Виды активности, привычные для пациента (для улучшения их переносимости).

8. Назовите три типа физической нагрузки.

1. **Пассивная** — движения выполняются терапевтом или механическим устройством без участия пациента.

2. **Активная** — движения выполняет сам пациент.

3. **Активно-ассистируемая** — пациент двигает конечностями с помощью специалиста.

9. Каков минимальный объем движений каждого сустава, позволяющий пациенту адекватно действовать в повседневной жизни?

СУСТАВ	ОБЪЕМ ДВИЖЕНИЙ
Височно-нижнечелюстной	2,5 см открытия челюсти
Плечевой	Сгибание 45°, приведение 90°, наружная ротация 20°
Локтевой	Сгибание 70°
Запястный	Тыльное сгибание 5–10°, супинация 10–15°
Метакарпо-фаланговый	Сгибание > 30°
Проксимальный межфаланговый	Сгибание > 30°
Дистальный межфаланговый	Сгибание > 30°
	Внутренняя ротация > 30°
Тазобедренный	Разгибание 0°, сгибание 30°
Коленный	Сгибание 60°
Голеностопный	Подошвенное сгибание 20°, тыльное сгибание 10°

(По: Hicks J. E. Exercise in patients with inflammatory arthritis and connective tissue disease. Rheum. Dis. Clin. North Am., 16: 845, 1990.)

10. Какие виды активной физической нагрузки используют для увеличения мышечной силы и выносливости у пациентов с артритом?

1. **Изометрическая нагрузка.** Статическое мышечное сокращение, при котором длина мышцы не изменяется и конечность не двигается. Рекомендуется от двух до

шести сокращений каждой мышцы с длительностью каждого сокращения по 3–6 с и периодами отдыха между сокращениями 20–60 с. Такая форма нагрузки особенно хороша для сохранения или увеличения мышечной массы и силы без прогрессирования воспаления сустава у пациентов с активным артритом.

2. **Изотоническая нагрузка.** Динамическое мышечное сокращение с движением конечности против фиксированного сопротивления. Такую нагрузку следует давать при достижении контроля над воспалительным процессом в суставе. Изотоническая нагрузка начинается с массы 450–900 г. Прежде чем увеличивать нагрузку, пациент должен научиться спокойно выполнять это упражнение 12 раз.

3. **Изокинетическая нагрузка.** Скорость движений постоянная, но сила, прилагаемая пациентом, может различаться во время движения конечности. Такая форма нагрузки редко используется при реабилитации пациентов с артритом.

4. **Аэробная и водная программы нагрузки.**

11. Чем отличается тренировка силы от тренировки выносливости?

Сила увеличивается путем изометрической и изотонической нагрузки с повышенным сопротивлением, приводящим к меньшему количеству повторений упражнения (7–10). Выносливость увеличивается посредством изотонической нагрузки с низким сопротивлением, позволяющим повторять упражнение многократно (трижды по 10 раз).

12. Какие аэробные виды активности пациентов с ревматическим заболеванием способствуют тренировке сердечно-сосудистой системы?

Плавание, ходьба, стационарная велоэргометрия и тредмил рекомендуются для тренировки сердечно-сосудистой системы. Интенсивность нагрузки должна быть достаточной для учащения сердечного ритма до 75 % от максимального (220 – возраст) в течение 20–40 мин.

13. Насколько часто пациент с артритом должен делать физические упражнения?

Ежедневно всем пациентам с артритами следует выполнять вытяжение конечности в течение 10 мин и движения в суставе. Пациенты с активным воспалением сустава или относящиеся к функциональным классам III–IV должны также выполнять изометрические упражнения и водные процедуры по 30 мин 3–4 раза в неделю. Пациенты с контролируемым патологическим процессом и относящиеся к функциональным классам I–II должны выполнять изотоническую нагрузку и аэробные упражнения по 30 мин 3–4 раза в неделю. Особое внимание следует уделять укреплению плечевой и коленной мускулатуры.

14. Как пациент с артритом может определить, что ему дают слишком большую нагрузку?

- Сильная боль при выполнении упражнения.
- Усталость после нагрузки сохраняется более 1 ч.
- Болезненность после нагрузки сохраняется более 2 ч.
- Усиление боли в суставе или дрожание конечности на следующий день после нагрузки.

15. Какие меры предосторожности необходимы перед назначением пациенту тренировок с изометрическими нагрузками?

Изометрические упражнения, особенно для верхних конечностей, увеличивают системное периферическое сосудистое сопротивление. Они относительно противопока-

заны пациентам с тяжелой гипертензией, выраженными сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями.

ФИЗИОТЕРАПИЯ

16. Какие физиотерапевтические процедуры используются для лечения мышечно-скелетных болей?

Термальные агенты

Поверхностное влажное или сухое тепло
Глубокое прогревание ультразвуком или диатермией
Криотерапия

Электротерапия

Чрескожная электрическая стимуляция нерва
Ионофорез

Вытяжение

17. Какова основная цель физиотерапии при артрите?

Уменьшение боли, чтобы пациент мог заниматься лечебной физкультурой.

18. Какие методы используются для поверхностного и глубокого прогревания при мышечно-скелетных нарушениях?

Поверхностное прогревание включает влажное тепло, продуцируемое горячими пакетами, парафиновыми ваннами или нагретой водой, и сухое тепло (флюидотерапия). Такое тепло проникает в ткань только на глубину 1–1,5 см, и этот эффект длится в течение 30–45 мин.

Глубокое прогревание осуществляется ультразвуком или коротковолновой диатермией. Ткани на глубине 3–6 см нагреваются до 41 °С. Эффект сохраняется в течение 30–45 мин, и в это время пациент может выполнять тренировочные упражнения.

19. Каковы терапевтические эффекты теплового лечения?

При нагревании тканей одновременно появляются несколько эффектов: удлинение сухожилия и увеличение растяжимости суставной капсулы, уменьшение мышечного спазма, аналгезия, увеличение кровотока и тканевого метаболизма. Поверхностные суставы обычно легче нагревать компрессами, парафином, флюидотерапией, нагретой водой и тепловым излучением. Тепловая терапия может использоваться для паллиативного уменьшения болей и спазма, особенно при подострых и хронических состояниях. Для восстановления функции поверхностное и глубокое прогревание применяют в комбинации с обычной терапией и лечебной физкультурой. Увеличение объема движений в суставе происходит за счет снижения плотности сухожилия и суставной капсулы и уменьшения контрактуры.

20. Имеются ли противопоказания к тепловой терапии?

Боль и повреждение тканей начинаются при их нагревании до 45 °С. При возрастании внутрисуставной температуры увеличивается коллагенолиз. Хотя возможно появление побочных эффектов при нагревании воспаленных тканей у пациентов с ревматоидным артритом, увеличения степени деструкции сустава после тепловой терапии не обнаружено.

Боль является важным предупреждающим признаком повреждения тканей, поэтому противопоказано нагревание участков тела, лишенных чувствительности, и выполение этой процедуры у пациентов со сниженным умственным развитием. К другим

противопоказаниям относятся повышенная кровоточивость тканей, злокачественные новообразования и опухолевый процесс. Также следует избегать нагревания области гонад и плода. Участки с плохой васкуляризацией не должны подвергаться прогреванию вследствие нарушения распространения в них тепла или возможности увеличения метаболических потребностей. Нельзя использовать глубокое прогревание при наличии в этой области имплантированных металлических конструкций.

21. Как проводится криотерапия?

Криотерапия осуществляется путем местного применения охлаждающего при испарении спрэя, местного массажа или наложения холодного компресса. Можно использовать общее воздействие холода посредством погружения конечности в ледяную воду, применения пузырей или термальных одеял, контрастных ванн. При подострых болях и спазме мышц спины криотерапия обычно проводится в виде массажа со льдом или наложения пакета со льдом. Криотерапия — метод выбора при острых повреждениях, особенно в комбинации с компрессией.

22. И поверхностное тепло, и криотерапия уменьшают мышечный спазм. Чем отличаются механизмы действия тепла и холода?

Холод оказывает непосредственное действие на мышцу, мышечные волокна и сенсорную оболочку мышечных веретен. **Тепло** воздействует на мышечный спазм прежде всего косвенно — путем торможения активности вторичных афферентных волокон, увеличения активности аппарата Гольджи (Golgi) в сухожилиях и снижения активности эфферентных волокон мышечных веретен (γ-волокна).

23. Что такое ионофорез?

Это использование прямого тока для индуцирования проникновения местно аппликируемых препаратов в мягкие ткани и нервы на глубину до 3–5 мм. Наиболее часто для этого применяют лидокаиновый гель, дексометазоновый гель и аналгетики. Ионофорез назначается при тендинитах (особенно ахиллова сухожилия), бурситах и невритах.

24. В каких случаях при патологии шейного и поясничного отделов позвоночника целесообразно применять вытяжение?

Вытяжение — приложение силы для растягивания шейных или поясничных позвонков, что увеличивает высоту межпозвонкового пространства и размер межпозвоночных отверстий. При этом возрастает объем каналов, в которых проходят нервные корешки. Шейное вытяжение устанавливается в определенном положении пациента с грузом 10–15 фунтов (около 4,5–7 кг) и более. Поясничное вытяжение выполняется в лежачем положении пациента, при этом тазобедренные и коленные суставы согнуты под углом 90°. Масса груза 40–80 фунтов (около 18–35 кг). Шейное и поясничное вытяжение дает оптимальный эффект при их выполнении 2–3 раза в день (до уменьшения или прекращения болей). Отсутствие улучшения в течение 2–4 нед или усиление боли во время процедуры являются показаниями для прекращения лечения.

ОРТОЗЫ, ПРОТЕКЦИЯ СУСТАВОВ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ УСТРОЙСТВА

25. Зачем используются шины и ортозы у пациентов с артритами?

Шины и ортозы используются в лечении воспалительных и дегенеративных артритов для разгрузки суставов, обеспечения стабильности отдельных суставов, ограничения или увеличения объема движений, поддержки сустава в позиции максималь-

ного функционирования. Подобные устройства выпускаются серийно или изготавливаются для конкретного пациента.

26. Каковы основные причины несогласия пациентов использовать шины и ортозы?

Косметически непривлекательный вид шины является основным фактором отказа от ее использования. Боязнь публичного внимания к устройству, включая дискриминацию на работе и в других условиях, усиливает нежелание пациента применять данный метод лечения. Если шина существенно облегчает боль или улучшает функцию и если семья больного или специалисты убеждают в необходимости использования вспомогательного устройства, пациент обычно становится более уступчив. Косметические шины, особенно для небольших по размеру пальцев рук, могут конструироваться из драгоценных металлов и полудрагоценных камней.

27. Что подразумевается под протекцией суставов?

Методики протекции суставов и сохранения энергии включают изменение условий работы, разработку/модификацию условий окружающей пациента среды и его адаптацию к ней. При снижении механического напряжения сохраняется целостность сустава и уменьшается воспаление. Протекция суставов включает сохранение объема движений, разгрузку болезненных суставов и обеспечение адекватных периодов покоя в течение дня.

28. Как использование адаптивных и мобильных устройств помогает пациенту, страдающему артритом?

Вспомогательные устройства, замещающие нарушенную функцию, помогают пациенту с артритом сохранять энергию, уменьшать напряжение суставов, снимать боль и быть более функционально независимым. Адаптивные устройства для кухни, ванной и для самообслуживания уже имеются в настоящее время и описаны во многих руководствах для пациентов. Мобильные устройства включают трости, костыли и коляски.

29. В какой руке следует держать трость для обеспечения разгрузки больного бедра?

Трость держится противоположной рукой, что придает руке момент силы, противодействующий весу пациента и существенно уменьшающий нагрузку на тазобедренный сустав. Трость в руке на стороне больного бедра фактически увеличивает нагрузку на сустав и усиливает дискомфорт, боль и суставную дисфункцию. Обратите внимание на то, что при ходьбе нагрузка на тазобедренный сустав эквивалентна 2–3 весам тела.

30. В какой руке следует держать трость при патологии коленного или голеностопного суставов?

Ниже уровня бедра нагрузка на больной сустав снижается более эффективно при расположении трости на **ипсилатеральной стороне**. Такое положение трости имеет преимущество при подъеме и спуске по лестнице, но может препятствовать обычной ходьбе из-за нарушения естественного направления раскачивания руки. Пациент обнаруживает, что трость удобнее держать в контралатеральной руке при ходьбе и перекладывать ее в ипсилатеральную руку при движениях, требующих прямой нагрузки на коленный или голеностопный суставы. При ходьбе обычная нагрузка на коленный сустав в 3–4 раза превосходит массу тела, а на голеностопный — в 4–5 раз.

31. Как правильно подобрать трость или костыли конкретному пациенту?
Правильно подобранная трость или костыли должны находиться на 20 см латеральнее плоскости ступни, когда пациент стоит и держит трость или ручку костыля при согнутом на 15–30° локте. Такая позиция обеспечивает стабильность в положении стоя, а при ходьбе позволяет легко упираться тростью или костылем в поверхность впереди пациента.

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ КОНКРЕТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

32. Назовите общие цели лечебной физкультуры при остеоартритах.
Помимо прогрессирования локальной патологии сустава и ослабления непосредственно связанных с ним мышц, у неактивных пациентов с остеоартритами ухудшается состояние сердечно-сосудистой системы, уменьшается функциональная независимость и возрастает масса тела. Ухудшается также способность выполнения повседневной нагрузки. Физические упражнения как составная часть лечения остеоартрита используются для уменьшения этих отрицательных эффектов. Общими целями программы лечебной физкультуры являются увеличение или сохранение движений в суставе, нормализация способности ходить, усиление мышечной силы и выносливости, увеличение аэробной мощности, снижение массы тела, улучшение функциональной способности и обеспечение возможности социальной обустроенности.

33. Какие виды нагрузки допустимы пациенту с остеоартритом?
Основываясь на данных об общей степени дисфункции и локализации пораженного сустава, врач может назначить лечебную физкультуру, включающую изометрические, изотонические, аэробные или водные нагрузки. Тип программы необходимо индивидуализировать для каждого пациента в соответствии с его интересами, способностями и переносимостью нагрузки. При этом эффективность выполнения физических упражнений возрастает, когда пациент хорошо понимает их назначение и они одобрены лечащим врачом, инструкторами группы, другими пациентами и их семьями. Постоянство выполнения упражнений более важно, чем их интенсивность, особенно когда упражнения направлены преимущественно на улучшение функционального статуса пациента.

34. Приведите пример лечебной физкультуры и адаптационной терапии для пациента с ревматоидным артритом, который недавно перенес обострение, потребовавшее соблюдение постельного режима в течение 2 нед.
Лечебная физкультура: оценка функционального состояния и начало прогрессивной ремобилизации, включая пассивные и активные методики, ходьбу, инструктирование по технике протекции сустава для улучшения выносливости, подвижности и уменьшения боли. Эта программа осуществляется по 1–2 ч 3 раза в неделю в течение 4–6 нед. Программа включает также акватерапию для улучшения осанки, ходьбу и силовые упражнения 2 раза в неделю.

Адаптационная терапия: оценка текущей функциональной активности и инструктирование по самообслуживанию, одеванию, ходьбе и личной гигиене. При улучшении состояния — выполнение работы по дому.

Противопоказания: необходимо избегать чрезмерного напряжения суставов с остаточным воспалением, снижать активность при возникновении боли или усталости, обеспечивать адекватные периоды покоя, не допускать появления тяжелого дискомфорта и боли.

23 Зак. 3514

35. Может ли регулярное выполнение программы физических упражнений улучшить состояние пациентов с ревматоидным артритом?

Регулярные упражнения могут увеличивать возможность выполнять физические нагрузки, включая выносливость, активность в повседневной жизни и мобильность. Программы упражнений должны специально адаптироваться к определенному патологическому процессу. Пациенты получают пользу от изотонических упражнений с низким сопротивлением и малым количеством повторений при короткой амплитуде, составляющей неполный объем движений. Занятия плаванием, езда на велосипеде, работы в саду и другие виды активности помогают сохранять и развивать оба вида мышечных волокон (I и II).

36. Какие методики реабилитации используют при других ревматических болезнях?

- Анкилозирующий спондилит: упражнения на растяжение позвоночника и увеличение объема движений тазобедренного и плечевого суставов. Упражнения с глубоким дыханием.
- Полимиозит/дерматомиозит: изометрические упражнения 3 раза в неделю после достижения контроля над воспалительным процессом. Ежедневные упражнения на движения в суставах для профилактики контрактур.
- Индуцируемая стероидными гормонами миопатия: активная изометрическая и изотоническая нагрузка задерживает развитие и уменьшает тяжесть этой миопатии.
- Системный склероз: упражнения на увеличение объема движений в суставах и шинирование для снижения вероятности контрактур. Упражнения на сгибание и разгибание пальцев.
- Симпатическая дистрофия: упражнения для увеличения объема движений в суставах должны быть частью любой программы. Нередко выполнять упражнения следует только после блокирования звездчатого ганглия для уменьшения боли.

Избранная литература

Blount W. P. Don't throw away the cane. J. Bone Joint Surg., 38A: 695–708, 1956.

Feinburg J., Brandt K. Use of resting splints by patients with rheumatoid arthritis. J. Occup. Ther., 35: 173–178,1978.

Guide to Independent Living for People with Arthritis. Atlanta, Arthritis Foundation, 1988.

Hicks J. E. Exercise in patients with inflammatory arthritis and connective tissue disease. Rheum. Dis. Clin. North Am., 16: 845–870, 1990.

Hicks J. E. Exercise and rheumatoid arthritis. Arch. Phys. Med. Rehabl., 5: 701–728, 1994.

Hicks J. E., Gerber L. H. Rehabilitation of patients with arthritis and connective tissue disease. In: DeLisa J. A. (ed.). Rehabilitation Medicine: Principles and Practice, 2nd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1993.

Kaul M. P., Herring S. A. Superficial heat and cold: How to maximize benefits. Phys. Sportsmed., 22 (12): 65–74, 1994.

Melvin J. L. Rheumatic Disease: Occupational Therapy and Rehabilitation, 3d ed. Philadelphia, F. A. Davis, 1982.

Nicholas J. J., Gwen H. Splinting and rheumatoid arthritis: 1. Factors affecting patient compliance. Arch. Phys. Med. Rehabil., 63: 92–94, 1982.

Norden D. K., Leventhal L. J., Schumacher H. R. Prescribing exercise for osteoarthritis of the knee. J. Musculoskel. Med., 11 (9): 14–12, 1994.

Oosterveld F. G. J., Rasker J. J. Treating arthritis with locally applied heat or cold. Semin. Arthritis Rheum., 24: 82–90, 1994.

Semble E. L., Loeser R. F., Wise C. M. Therapeutic exercise for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Semin. Arthritis Rheum., 20: 32–40, 1990.

Swezey R. L. Rehabilitation medicine and arthritis. In: McCarty D. J., Koopman W. J. (eds). Arthritis and Allied Conditions, 12th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, 887–917.

ГЛАВА 91. ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Elizabeth Kozora, Ph.D.

1. Назовите основные психосоциальные проблемы, возникающие при ревматических заболеваниях.

- Депрессия и беспокойство.
- Неопределенность и потеря контроля над патологическим процессом.
- Изменение внешнего облика и снижение физической активности.
- Снижение самооценки и уверенности в себе.
- Боязнь стать физически зависимым и неактивным.
- Потеря профессиональной независимости, угроза карьере и личной роли в обществе.
- Возрастающий стресс в результате изменения социального положения и ограниченной подвижности.

2. Имеется ли взаимосвязь между психологическими факторами и началом болезни?

Нет: в некоторых исследованиях установлено, что психосоциальный стресс был связан с началом заболевания, но механизмы такой связи остаются неясными. Весьма вероятно, что заболевание полиэтиологично, и при стрессе активность болезни может возрастать.

Да: результаты современных исследований позволяют предположить, что стресс может предшествовать обострениям ревматических заболеваний, в частности СКВ и ревматоидного артрита. Психосоциальные стрессорные факторы, например прекращение взаимоотношений с окружающими, конфликтные ситуации или потеря социальной поддержки, связаны с ухудшением течения болезни. Не исключено, что стресс приводит к снижению болевого порога при определенных патологических состояниях.

3. Какие анамнестические данные позволяют идентифицировать наличие психосоциальных проблем у пациентов с ревматическими болезнями?

- Психологические проблемы в анамнезе, предшествующие заболеванию.
- Жалобы пациента на значительное ухудшение эмоционального или социального статуса, продолжающиеся более 2 нед.

- Длительное отрицательное и пессимистическое отношение пациента к диагнозу своей болезни.
- Внезапное изменение отношения пациента к проводимому лечению.

4. Что обусловливает появление симптомов депрессии при ревматических болезнях?

1. Возрастание тяжести заболевания и функциональных дефектов.
2. Вторичные последствия тяжелой болезни могут увеличивать депрессию вследствие безвозвратных потерь (например, крах карьеры или снижение социальной роли пациента), возрастания финансовых трудностей и снижения социальной поддержки.
3. Пациенты с низким социально-экономическим статусом и образованием, как правило, более склонны к депрессии.
4. У больных пожилого возраста депрессия протекает тяжелее.
5. Хотя и не всегда, но женщины склонны к более выраженной депрессии.

5. Назовите наиболее важные симптомы, связанные с депрессией, у пациентов с ревматическими заболеваниями?

Симптомы, характерные для выраженной депрессии (например, утомляемость, анорексия, снижение массы тела, бессонница, нарушения сна, отсутствие сексуального интереса), могут наблюдаться как у пациентов с депрессией, так и без нее. Поэтому наличие симптоматики не всегда свидетельствует о состоянии депрессии у пациентов с ревматическими болезнями.

Предполагается, что раздражительность, крикливость, печаль, неудовлетворенность, неуверенность в будущем и трудности с приемом решений являются нормальными психологическими реакциями на заболевание. Однако большая длительность периодов таких эмоциональных состояний указывает на развитие депрессии.

Дополнительные симптомы, помогающие диагностике депрессивного состояния при ревматических болезнях, включают:

- ощущение вины;
- пессимизм;
- чувство краха;
- плохой внешний вид;
- низкая самооценка;
- ощущение никчемности;
- ощущение, что болезнь — это наказание за грехи;
- суицидные мысли.

6. Имеются ли факторы риска развития депрессивной симптоматики при ревматических болезнях?

- Персональный или семейный анамнез депрессии до диагностирования ревматического заболевания.
- Возрастание боли и физического дискомфорта.
- Неудовлетворенность своим образом жизни.
- Быстрое снижение функциональных способностей.
- Потеря способности осуществлять важные для пациента виды деятельности.

7. Что делать для уменьшения психологических проблем у пациентов с ревматическими болезнями?

- Быть откровенным с пациентом в вопросах, касающихся природы заболевания, обеспечить его информацией о болезни и обсуждать методы лечения.
- Любые изменения реакции на лечение следует обсуждать с пациентом. Например, если пациент не принимал назначенные лекарственные препараты, необходимо выяснить, почему он не соблюдал график приема лекарств и были ли побочные эффекты.
- Учитывать факторы, значимые для пациента, и выяснить, что может сильно повлиять на его самооценку. Например, если работа является основным делом его жизни, то ее потеря может потребовать более пристального внимания к нему и дополнительного вмешательства.
- Чрезмерное внимание к пациенту и увеличение его зависимости от врача иногда имеет вредные последствия для адаптации к новому образу жизни.

8. Какие индивидуальные психологические методики наиболее полезны в коррекции психологических проблем у пациентов с ревматическими болезнями?

Если у пациента возникают длительные периоды эмоциональной депрессии, которая мешает повседневной жизни или полноценному участию в лечении, необходимо предусмотреть **консультацию у психиатра** и проведение **медикаментозной коррекции**. При умеренно выраженных психологических проблемах целесообразно использовать **индивидуальную, семейную** или **групповую терапию**. При этом обычно используются следующие методики:

1. **Поведенческая терапия** направлена на изменения поведенческих аспектов болезни, персонального или семейного поведения, вносящего вклад в образование вредных для здоровья привычек.
2. **Познавательная терапия** фокусируется на изменении ошибочных или искаженных понятий и мыслей, препятствующих улучшению здоровья.
3. **Релаксирующая терапия** (например биологическая обратная связь, прогрессивная мышечная релаксация) полезна для уменьшения боли и депрессии.
4. **Тренировка навыков преодоления** болезни обеспечивает адаптивный, противодействующий заболеванию стиль поведения для улучшения способности разрешения проблем.
5. **Поддерживающая терапия** уменьшает чувство изоляции и беспомощности, а также способствует “разряжению” эмоций, связанных с болезнью.
6. **Обучение** и **тренировка навыков**, направленных на информирование и привлечение пациента к участию в лечении.

9. Какие факторы облегчают психологическую адаптацию к ревматическому заболеванию?

1. Адекватная социальная поддержка, удовлетворенность качеством взаимных контактов с другими людьми и способность преодолеть снижение уровня социального положения.
2. Конструктивная познавательная оценка болезни и способность воплощать долговременные задачи в реальные результаты.
3. Использование активной стратегии преодоления болезни, включающей поиск информации о заболевании, сосредоточение на позитивных мыслях и формирование персонального представления о болезни.

4. Упорство, независимость, внутренний контроль, созидательность, агрессивность и моральная устойчивость.

5. Формирование более широкой шкалы ценностей с подчинением физических факторов другим ценностям.

6. Получение доходов от альтернативных финансовых источников и сохранение гибкого графика работы.

10. Как социальные факторы влияют на реабилитационный процесс, связанный с функциональной несостоятельностью и болями?

Высокий уровень образования является преимуществом, которое обеспечивает некоторым пациентам большую гибкость при выборе новой работы.

Снижение дохода, связанное с функциональной несостоятельностью, может драматически воздействовать на семью, а также на реабилитационный и лечебный процессы. Для людей, попавших в тяжелое экономическое положение, может потребоваться помощь социальных служб.

Пациенты, имеющие семью, легче переносят функциональную несостоятельность вследствие меньшего негативного влияния социальной отчужденности.

Возраст, в котором началась болезнь, может быть связан со специфическими фазами развития, которые существенно влияют на жизнь и склонности пациента.

Медленно прогрессирующие хронические заболевания отличаются от острой травмы. Как правило, чем больше ответственности несет пациент за случившееся с ним, тем лучше его состояние поддается коррекции. При неблагоприятном прогнозе требуется постоянная переоценка и реадаптация к изменяющемуся (ухудшающемуся) состоянию.

При многих ревматических заболеваниях нарушения функциональных способностей не заметны для окружающих (например, боль и скованность при ревматоидном артрите), что может неблагоприятно влиять на процесс реабилитации. Чем лучше пациент сможет приспособить свой образ жизни и самооценку к нарушенным функциональным способностям, тем легче он адаптируется к определенным ограничениям.

11. Какова ориентировочная эффективность терапии при ревматических болезнях?

Эффективность лечения ревматических заболеваний по результатам длительных наблюдений составляет около 50 %, что сопоставимо с таковой при других хронических заболеваниях. Медикаментозное лечение не дает результата у 22–67 % пациентов с ревматической патологией. Неэффективность физиотерапии составляет 33–66 %.

12. Какие факторы определяют "податливость" пациентов медикаментозному лечению при ревматических заболеваниях?

Строгое соблюдение схемы медикаментозного лечения нарушается, когда у пациентов развиваются серьезные побочные эффекты или если необходим многократный прием препарата в течение дня, а также при сомнении пациента в полезности назначенного лечения.

Уступчивость пациента возрастает в следующих случаях:

- пациент и врач имеют согласие во взглядах на проблемы, заболевание и цели лечения. Совместное обсуждение течения заболевания и терапии, когда пациент сам участвует в процессе лечения, возможно, улучшает мотивацию больного и его взаимопонимание с врачом;

- пациент боится симптомов заболевания и верит, что существует эффективное лечение. Врач должен информировать пациента о всех аспектах болезни и ее лечения. Это помогает пациенту в развитии способности планировать свою жизнь, уменьшает состояние неопределенности, обеспечивает разумное использование имеющихся ресурсов и способствует лучшей подготовке к возможному снижению его функциональных возможностей;
- используются простые методики самоконтроля, а социальная поддержка достаточна. Сотрудничество со стороны пациента и членов его семьи;
- заболевание началось недавно, и назначенный режим лечения не нарушает обычный распорядок повседневной жизни.

13. Влияют ли ревматические заболевания на сексуальность?

При многих ревматических заболеваниях сексуальные функции нарушаются вследствие как самой болезни, так и действия лекарственных препаратов. Сексуальные проблемы могут появляться при наличии болей, дискомфорта, повышенной утомляемости, низкой самооценки или побочных эффектов медикаментозной терапии. У полового партнера пациента также может возникнуть боязнь секса (например, из-за страха быть слишком требовательным к больному, причинить ему боль); изменения сексуальной функции способны внести вклад в эмоциональный дискомфорт. Врач должен оценить изменения сексуальной сферы путем откровенного обсуждения этого вопроса и, при необходимости, назначить соответствующее лечение (например, психотерапию).

14. Могут ли лекарственные средства, используемые при ревматических болезнях, влиять на психические функции?

Лечение **кортикостероидными препаратами** наиболее часто связывают с возникновением психических расстройств (психоз, эйфория и депрессия). Кроме того, они могут вызывать нарушения познавательной функции. Связь между дозой кортикостероида и реакцией человека выявлялась не всегда — имеют место значительные индивидуальные различия. При больших изменениях дозы преднизона (уменьшении или увеличении) необходимо следить за возможным развитием нарушений психической или познавательной функций.

Психологические изменения, связанные с другими антиревматическими препаратами, встречаются редко, хотя отдельные случаи описаны в литературе. Например, **НПВС** могут вызывать головокружение, головные боли, паранойю, депрессию, враждебность по отношению к окружающим. Лечение препаратами **золота** и **хлорохином** может стать причиной спутанности мышления, галлюцинаций, бреда и ночных кошмаров. **Метотрексат** в высоких дозах вызывал возникновение поведенческих нарушений.

Избранная литература

Ahles T. A., Khan S., Yunus M. B. et al. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: A blind comparison of DSM-III diagnosis. Am. J. Psychiatry, 148: 1721–1726, 1991.

Bauman A., Barncs C., Schrieber L. et al. The unmet needs of patients with systemic lupus erythematosus: Planning for patient education. Patient Educ. Counseling, 14: 235–242, 1989.

Burckhardt C. S., Archenholtz B., Bjelle A. Quality of life of women with systemic lupus erythematosus: A comparison with woman with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 20: 977–981, 1993.

Feinblatt A., Anderson F. S., Gordon W. Psychosocial and vocational considerations. In: Leek J. C., Gershwin M. E., Fowler W. M. (eds). Principles of Physical Medicine and Rehabilitation in the Musculoskeletal Diseases. Orlando, FL. Grune & Stratton, 1986, 217–234.

Hudson J. I., Goldenberg D. L., Pope H. G. et al. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. Am. J. Med., 92: 363–367, 1992.

Katz D., Yelin E. H. The development of depressive symptoms among women with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 38: 49–56, 1995.

Liang M. H., Rogers M., Larsen M. et al. The psychosocial impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 27: 13–19, 1984.

Liang M. H. Psychosocial management of rheumatic diseases. In: Kelly W. M., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993.

Milgrom H., Bender B. G. Psychological side effects of therapy with corticosteroids. Am. Rev. Respir. Dis., 147: 471–472, 1993.

Moran M. G. Psychological factors affecting pulmonary and rheumatological diseases. Psychosomatics, 32: 14–23, 1991.

Rodin G., Graven J., Littlefield C. Depression in the Medically Ill. New York, Brunner/Mazel, 1991.

Young L. D. Psychological factors in rheumatoid arthritis. J. Consult. Clin. Psychol., 60: 619–627, 1992.

ГЛАВА 92. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

John A. Reister, M.D.

1. Каковы основные показания к протезированию сустава у пациентов с артритом?

Боль и/или потеря функции, рефрактерные к медикаментозной терапии. Снятие боли является наиболее достижимым результатом хирургического вмешательства. Восстановление движений и функции менее предсказуемо.

2. Какие медицинские факторы необходимо учитывать перед проведением тотальной артропластики?

У всех кандидатов на ортопедическую реконструктивную операцию собрать анамнез и провести тщательное физикальное обследование для оценки общего риска вмешательства. Необходимо выявить у пациента наличие кариозных зубов, кожных язв (особенно на ногах) и симптомов инфекции мочевыводящих путей или простатита, так как их присутствие увеличивает риск возникновения послеоперационных инфекционных осложнений. Женщинам следует выполнить посев мочи для исключения бессимптомной бактериурии. Если пациенты получают НПВС, их отменяют за

несколько дней (по крайней мере за 5 периодов полувыведения препарата из организма) до операции для профилактики кровотечения вследствие антитромботического действия.

3. Какие еще факторы и наличие какой патологии могут повлиять на исход операции у пациентов с ревматоидным артритом?

Шейный отдел позвоночника: нестабильность шейного отдела позвоночника вследствие суставной патологии создает риск неврологических осложнений при интубации. Поэтому перед операцией обязательно проведение латеральной радиографии в состоянии сгибания и разгибания шейного отдела.

Височно-нижнечелюстной артрит (особенно у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом) и крико-аритеноидный артрит затрудняют проведение интубации.

Иммунный статус: частота инфекционных осложнений существенно выше у пациентов с ревматоидным артритом, частично вследствие патологического процесса, частично из-за иммуносупрессивной терапии. Поэтому у пациентов, которым планируется хирургическое вмешательство, доза кортикостероидов должна быть снижена до минимума. Рекомендуется также не принимать метотрексат в течение одной недели до и после операции (спорно).

Питание: пациенты с ревматоидным артритом могут быть относительно истощены, что предрасполагает к возникновению у них инфекции. Пациенты, у которых общее содержание лимфоцитов > 1500/мм^3 и концентрация альбумина > 3,5 г/дл, менее подвержены возникновению инфекционных осложнений.

Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система: пациенты, получающие постоянную кортикостероидную терапию, не способны адекватно реагировать на стресс, связанный с хирургическим вмешательством. В таких случаях необходимо назначение повышенных доз кортикостероидов до, во время и после операции.

4. У пациентов с ревматоидным артритом часто поражены несколько суставов. Какая рекомендуется последовательность реконструктивных вмешательств?

Хирургическое вмешательство на нижних конечностях выполняется в первую очередь (до реконструкции верхних конечностей), так как после операции требуется использование костылей.

При множественном поражении суставов ног реконструктивная операция на тазобедренном суставе выполняется раньше, чем на коленном. Это обеспечивает лучшее выравнивание колена. Кроме того, процесс реабилитации после операции на тазобедренном суставе несколько проще, чем после протезирования коленного.

При патологии верхних конечностей преимущественная последовательность реконструктивных операций не установлена. Обычно начинают с коррекции проксимальных суставов, нервов и сухожилий, затем оперируют кисть и запястье. Реконструктивная операция на запястье осуществляется раньше, чем на кисти. При поражении плечевого и локтевого суставов первым оперируют тот сустав, поражение которого определяет большую часть симптоматики.

5. Какие дополнительные средства используются во время и после тотальной артропластики тазобедренного и коленного суставов для предупреждения послеоперационных осложнений?

Интраоперационно для снижения вероятности развития инфекционных осложнений профилактически назначают антибиотики. Для профилактики послеоперацион-

ного тромбоза глубоких вен нижних конечностей применяются специальные чулки, ранний подъем больного и ходьба, антикоагулянты. Без послеоперационной антикоагулянтной терапии (обычно в течение 3–6 нед) тромбоз глубоких вен развивается у 50–60 % пациентов, при этом эмболия легочной артерии, приводящая к гибели больного, отмечается в 1–3 % случаев.

6. Что такое "правило третей" Стила (Steel)?

На уровне первого шейного позвонка (C_I) его переднезадний диаметр разделяется на трети: ⅓ для одонтоида, ⅓ для спинного мозга и ⅓ для свободного пространства. Так как на этом уровне имеется значительное свободное пространство, небольшие подвывихи C_{I-II} (3–8 мм) обычно не повреждают спинной мозг. Однако если передний атланто-одонтоидный интервал (измеряемый от задней части передней арки C_I до передней границы одонтоида) увеличивается более чем на 10–12 мм, весь атланто-аксиальный связочный аппарат оказывается разрушенным, и в таких случаях анатомия спинномозгового пространства обычно изменяется. Аналогично, если задний атланто-одонтоидный интервал (измеряемый от задней границы одонтоида до передней части задней арки C_I) увеличивается более чем на 14 мм, спинной мозг обычно сдавливается. (См. также главу 18.)

7. Когда необходимо проводить хирургический артродез C_{I-II} у пациентов с ревматоидным артритом?

Ответ на этот вопрос неоднозначен. Сильные боли, миелопатические симптомы и/или базальная инвагинация > 5 мм, определяемая при латеральной радиографии шейного отдела позвоночника, являются показаниями к хирургическому лечению. Недавно рекомендовано осуществлять профилактический артродез независимо от симптоматики и неврологических нарушений у пациентов с передней нестабильностью C_{I-II} и задним атланто-одонтовидным интервалом, равным 14 мм и менее.

8. Какова частота возможных интра- и послеоперационных осложнений после артродеза шейных позвонков у пациентов с ревматоидным артритом?

- Послеоперационная смертность: 0–10 %; у пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями может достигать 33 %.
- Инфицирование раны, образование свища: до 25 % в прошлом, в настоящее время значительно меньше.
- Несращение позвонков: 0–50 %, в среднем 20 %.
- Поздний субаксиальный подвывих ниже места предшествующего артродеза вследствие повышенных нагрузок на позвоночник.

9. Назовите виды хирургических вмешательств при патологии плечевого сустава у пациентов с ревматоидным артритом.

Хирургические вмешательства на плечевом суставе осуществляются, прежде всего, для уменьшения болевого синдрома. При этом обычно не наблюдается увеличения объема движений. Протезирующая артропластика может включать весь сустав (**плечевая артропластика**) или только головку плечевой кости (**гемиартропластика**). Определяющим моментом при выборе той или иной операции является состояние влагалища мышцы-ротатора. Для максимального функционального использования и стабильности тотальной плечевой артропластики напряжение мягких тканей при нормальном состоянии влагалища мышцы-ротатора играет существенную роль.

Если влагалище мышцы-ротатора патологически изменено и его невозможно исправить, то выполняется сокращенная артропластика, или гемиартропластика.

10. Каковы возможности хирургического лечения артрита локтевого сустава?

При **воспалителении этого сустава**, рефрактерном к медикаментозной терапии, синовэктомия способствует временному контролю над течением болезни и устранению боли, но редко увеличивает объем движений. Синовэктомию часто сочетают с удалением головки лучевой кости (при ее существенной патологии).

При **остеоартрите локтевого сочленения** прежде всего поражается плечелоктевой сустав, при этом развиваются остеофиты на короновидном отростке, или олекраноне. Эти остеофиты устраняются путем остеотомии дистального отдела плечевой кости (по Outerbridge–Kashiwagi). Если суставной хрящ разрушен, суставную поверхность можно закрыть аутологичной тканью, чаще всего широкой фасцией (*fascia lata*).

При **посттравматическом артрите** плечелучевого сустава или проксимального лучелоктевого сустава можно удалить головку лучевой кости (с хорошим результатом) при условии сохранения интактной коллатеральной связки. Тотальная артропластика локтевого сустава становится операцией выбора при большинстве артритических поражений вследствие возрастания надежности современных протезов и значительного функционального улучшения после операции.

Артродез локтевого сустава должен быть самым последним средством, так как данная процедура делает невозможным оптимальное расположение руки для ее функционального использования. Эта операция осуществляется при инфекционном процессе в суставе, рефрактерном к терапии, когда тотальное протезирование сустава выполнить нельзя. Артроскопия используется для диагностики, удаления подвижных частиц и синовэктомии, выполняемой с целью биопсии и лечения.

11. Каковы методы хирургического лечения патологии запястья при ревматоидном артрите?

При ревматоидном артрите наблюдается тенденция к поражению мелких суставов кисти и запястья. Запястье вовлекается в патологический процесс почти всегда, при этом форма поражения и деформации суставов, как правило, предсказуемы. Цель терапии – устранение синовита, что позволяет предупредить деструкцию кости и мягких тканей. При неэффективности терапии восполняют хирургическое удаление воспаленной синовиальной оболочки или коррекцию деформации.

Дорсальная капсула запястья и дорсальное сухожильное влагалище обычно вовлекаются в патологический процесс с развитием синовита и теносиновита, нередко приводящих к разрыву сухожилия разгибателя. Лучше предупредить разрыв сухожилия, чем потом его восстанавливать. Поэтому при неэффективности медикаментозного лечения следует выполнить синовэктомию и теносиновэктомию. Разрыв сухожилий разгибателей безымянного пальца и мизинца называют **синдромом Вона–Джексона** (Vaughn–Jackson). Первичное восстановление сухожилий, как правило, невозможно, особенно если давность разрыва более нескольких дней. Для восстановления функции требуется хирургическая пересадка сухожилий.

На ладонной стороне запястья теносиновит сухожилий сгибателей может вызвать сдавление срединного нерва в запястном канале, приводя к развитию так называемого запястного туннельного синдрома. Этот воспалительный процесс иногда вызывает разрыв сухожилия длинного сгибателя большого пальца, что сопровождается неадекватным сгибанием большого пальца и переразгибанием межфалангового сустава. Этот комплекс патологических изменений называют **синдромом Маннер-**

фельта (Mannerfelt). В данном случае обычно требуется пересадка сухожилия или артродез межфалангового сустава большого пальца.

Дистальный лучелоктевой сустав обычно поражается синовитом, приводящим к нестабильности сустава, деструкции головки локтевой кости и болезненной ротации предплечья. Головка плечевой кости начинает выступать в дорсальном направлении, что увеличивает напряжение сухожилий ульнарных разгибателей. Такое сочетание патологических изменений называют **синдромом головки плечевой кости**. Хирургическое лечение синдрома включает синовэктомию, удаление головки плечевой кости, капсулоррафию и латеральный тенодез с использованием части сухожилия ульнарного разгибателя запястья.

При поражении лучезапястного сустава деформация обычно включает следующие пять компонентов: радиальное смещение, ульнарная девиация, подвывих запястья, межзапястная супинация и разрушение запястья. В ранние сроки заболевания можно выполнить реконструктивную операцию — тенодез ульнарного разгибателя запястья. При более выраженных изменениях для уменьшения болевого синдрома и улучшения функции осуществляется тотальная артропластика или артродез запястья.

12. Какое хирургическое вмешательство проводится при базальном остеоартрите большого пальца руки?

Запястно-пястный сустав большого пальца, также известный как трапецио-метакарпальный, или базальный сустав большого пальца, имеет седловидную форму и высокую склонность к дегенеративным изменениям. В группу повышенного риска развития дегенеративного артрита этого сустава относят пожилых женщин.

Хирургические вмешательства включают протезирование сустава, артропластику с сухожильным подвешиванием и артродез. Протезирование имеет высокий риск неудачи, и в настоящее время продолжаются интенсивные исследования по разработке протеза лучшей конструкции. Интерпозиция сухожилия заключается в размещении сухожилия в полости, созданной путем удаления части или всей трапециевидной кости. Сухожильное подвешивание осуществляется подобным же образом, однако после удаления трапециевидной кости создается сухожильная петля, поддерживающая пястное основание большого пальца, как лямка. Артродез, возможно, является лучшим видом хирургического вмешательства с точки зрения длительности сохранения положительного эффекта, но при этом ограничивается метакарпальное движение. Кроме того, во время операции для обеспечения оптимальной функции необходимо точное позиционирование костей.

13. Как лечат мукозную кисту и остеоартрит дистального межфалангового сустава?

Мукозные кисты часто имеют место при остеоартрите дистальных межфаланговых суставов пальцев. Они выглядят как светлые, наполненные слизью кисты, располагающиеся обычно между дистальным межфаланговым суставом и проксимальной частью ногтя. Нередко кисты спонтанно разрываются, рассасываются и рецидивируют, что ведет к истончению покрывающей их кожи, увеличивающему риск неудачи при хирургической коррекции.

Мукозные кисты возникают вследствие хронического воспалительного процесса, вторичного по отношению к дорсальному остеофиту дистального межфалангового сустава. Поэтому при обследовании проводится рентгенография, а лечение должно быть направлено на удаление остеофита. При выраженной болезненности или нестабильности дистального межфалангового сустава методом выбора является его артродез с фиксацией в положении умеренного сгибания.

14. Как хирургическим путем лечатся деформации проксимальных межфаланговых суставов у пациентов с ревматоидным артритом?

Деформации в форме **"бутоньерки"** являются результатом синовита проксимальных межфаланговых суставов, вызывающего удлинение и разрыв сухожилий разгибателей и ведущего к прогрессирующим сгибательным контрактурам. На ранних стадиях целесообразно выполнение синовэктомии.

Деформации в виде **"лебединой шеи"** в процессе развития проходят четыре стадии. На первых трех стадиях для их коррекции используются шинирование, синовэктомия, хирургическое устранение внутренних мышечных и сухожильных спаек. На последней стадии, когда проксимальный межфаланговый сустав разрушен, можно только выполнить его протезирование или артродез.

15. Каковы результаты хирургической коррекции пястно-фаланговых суставов у пациентов с ревматоидным артритом?

Синовит пястно-фаланговых суставов в конечном счете ведет к их деструкции, подвывиху и ульнарной девиации пальцев. На ранней стадии процесса, до появления радиографической картины выраженной деструкции и деформации сустава, можно выполнить синовэктомию (для облегчения болевого синдрома при неэффективности медикаментозной терапии). Нет доказательств того, что синовэктомия замедляет процесс деструкции сустава, однако она может отсрочить выполнение протезирования.

Артропластика пястно-фалангового сустава показана, когда синовит приводит к деструкции суставного хряща, снижению подвижности, боли, ульнарному смещению, деформации и потере функции. Наиболее часто используются протезы из силиконовой резины (протезы Свенсона [Swanson]). К типичным проблемам, связанным с их применением, относятся поломки, скованность движений, нестабильность и реактивный синовит как следствие контакта с силиконовыми частицами. Артропластика пястно-фалангового сустава, независимо от конструкции протеза, обеспечивает объем движений в 60°, который со временем может уменьшаться до 30°. Послеоперационное шинирование и реабилитация достаточно сложны и занимают несколько месяцев. Поэтому для получения оптимального результата требуются взаимопонимание и терпение.

Артродез обычно не используется, за исключением пястно-фалангового сустава большого пальца, так как для этого пальца более важна сила сжатия, чем объем движений.

16. Назовите три симптома, являющиеся показаниями для протезирования сустава у пациентов с тазобедренным или коленным артритом.

1. Неспособность пройти более одного квартала из-за боли в суставах.
2. Неспособность стоять на одном месте более 20–30 мин вследствие появления боли.
3. Неспособность к полноценному сну из-за болезненности при движениях во сне.

17. Что означает термин "низкофрикционная артропластика"?

Джон Чарнли (John Charnley), зачинатель тотального протезирования суставов, придумал этот термин в 1979 г. при описании своего протеза тазобедренного сустава. Термин относился к головке бедренного компонента, имевшей небольшой размер (22 мм). Вследствие малой площади поверхности, объем движений между головкой протеза и полиэтиленовым углублением был минимальным, что уменьшало повреждение искусственной вертлужной впадины при трении, снижало вероятность возникновения нестабильности протеза и изнашивания полиэтиленовой оболочки. В результате уменьшалось количество искусственных частиц, попадающих со време-

нем в полость протеза. Однако небольшая бедренная головка концентрировала на себе суставные действующие силы и со временем все же вызывала деформацию полиэтилена. Поэтому размер головки в современных протезах составляет 26–28 мм, что уменьшает вероятность обеих форм изнашивания конструкции.

18. Чем различаются цементированные, бесцементные и комбинированные протезы?

Эти термины относятся к способам фиксации тазобедренного или коленного суставных протезов. Наибольший опыт накоплен с **цементированными** протезами, в которых используется самозакрепляющийся акриловый цемент (полиметилметакрилат) для улучшения фиксации компонента протеза к кости. Современные достижения в разработке методик цементирования снизили количество проблем, связанных с нестабильностью протеза.

К **бесцементным** относятся протезы в виде "насадки" и пористые врастающие протезы. Первые основаны на удобном закреплении протеза на кости в виде "насадки" без использования цемента. Поры во врастающих протезах расположены на проксимальной части бедренного компонента и на обратной стороне искусственной вертлужной впадины. Они способствуют прорастанию кости в протез. Пористое покрытие протеза может содержать гидроксиапатит или факторы роста для стимуляции прорастания костной ткани и улучшения фиксации протеза. В целом наблюдается врастание кости примерно на 10 % площади пористой поверхности протеза.

Бесцементные ацетабулярные компоненты обеспечивают наилучшее врастание костной ткани в пористые области. Вследствие этого во многих центрах используется бесцементное крепление искусственной вертлужной впадины, а бедренный компонент фиксируется цементом. Такие протезы называют **комбинированными**.

19. Когда целесообразно использовать цементированные протезы, а когда — бесцементные?

На этот вопрос существуют различные взгляды. Более молодые активные пациенты с удовлетворительным состоянием костей, у которых во время операции можно достичь хорошего соединения протеза с костью, являются лучшими кандидатами на имплантацию бесцементного протеза. Они, как правило, моложе 50–60 лет и страдают остеоартритом тазобедренного сустава. Цементированные протезы обычно используются у пациентов с ревматоидным артритом и неудовлетворительным состоянием костей, а также у пожилых больных с низким уровнем активности. Послеоперационная реабилитация проще при имплантации цементированных протезов по сравнению с бесцементными.

20. Насколько часто возникает асептическая нестабильность тазобедренного протеза? Каковы ее причины?

Для цементированных протезов, имплантированных с использованием более старых методик, частота асептической нестабильности, требующей ревизии, составляла 10–15 % за 10–15 лет наблюдения (1 % в год). Частота рентгенографических признаков нестабильность бедренного компонента протеза достигала 30–40 %. При использовании современных хирургических методик частота этого осложнения составляет < 3 % за 10 лет, что сравнимо с таковой при пористых бесцементных протезах. Молодые пациенты (возраст < 50 лет) и лица с избыточной массой тела (> 90 кг) имеют повышенный риск возникновения нестабильности протеза.

Как правило, нестабильность обусловлена не нарушением цементного крепления, а накоплением частиц протеза (полиэтилен, метилметакрилат, металл). Эти час-

тицы стимулируют макрофаги на границе кости с цементом. Макрофаги продуцируют простагландины и цитокины (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли), вызывающие резорбцию костной ткани и нестабильность протеза.

21. Какое типичное осложнение развивается у пациентов с бесцементными протезами?

Умеренные или сильные боли в бедре наблюдаются примерно у 20 % пациентов с пористыми тазобедренными протезами. Боли возникают вследствие реакции кости на напряжение, возникающее у верхушки бедренной кости. Это состояние обычно не требует специальной медикаментозной терапии и проходит в течение 12–18 мес.

22. Расскажите о проблемах, возникающих при ревизии протеза тазобедренного сустава.

Ревизия протеза тазобедренного сустава технически более сложна по сравнению с первичной артропластикой, и результат (долговременность) ревизии протеза значительно хуже (короче) при одновременно большей частоте осложнений. Одной из существенных проблем является рассасывание костного ствола, чаще возникающее в случае, если первоначально применялся цемент. Во избежание этого осложнения, в настоящее время рекомендуется использовать комбинированные протезы. Однако у более активных пациентов (обычно моложе 60 лет) рекомендуется применять протезы в виде “насадки” для ограничения рассасывания костного ствола, так как в будущем, возможно, еще понадобится проведение ревизионной артропластики.

23. Используется ли артроскопия в лечении коленного остеоартрита?

Лечебная артроскопия коленного сустава показана на ранней стадии остеоартрита, когда симптоматика обусловлена внутренней патологией, например разрывом мениска. Проведение артроскопии и/или лаважа может также на несколько месяцев уменьшить боль у некоторых пациентов с более выраженными дегенеративными изменениями (спорно).

24. В каких случаях вместо тотального протезирования коленного сустава проводят остеотомию?

У молодых активных пациентов с артритом, поражающим только один отдел коленного сустава. Высокая большеберцовая остеотомия является наиболее частой корригирующей операцией на коленном суставе, в случаях когда дегенеративные изменения ограничены только медиальным или латеральным его отделами. Вовлечение в патологический процесс пателлофеморального отдела, воспалительный артрит, значительное снижение объема движений и пожилой возраст являются противопоказаниями к проведению данной операции. Это хирургическое вмешательство обычно осуществляется для облегчения боли, сохранения функционального статуса и отсрочки тотального протезирования сустава. Операция заключается в выравнивании механической оси (от центра головки бедренной кости до центра соединения с лодыжкой). Эта ось перемещается от пораженного отдела сустава к непораженному чаще всего посредством клиновидной остеотомии большеберцовой кости. Если коррекция механической оси требует клина > 12°, то остеотомия должна выполняться на дистальной части бедренной кости, что предупреждает скос линии сустава в латеральную сторону. Наиболее частыми осложнениями являются недостаточная коррекция и повреждение малоберцового нерва.

25. Каковы показания к артропластике одного отдела коленного сустава?

Этот вопрос дискутабелен, и многие хирурги выступают против выполнения данной операции. Она показана пожилым истощенным пациентам, ведущим сидячий образ жизни, у которых колено сгибается по крайней мере на 90° и имеется поражение только одного отдела сустава. Данная операция противопоказана при воспалительном артрите, ожирении, молодом возрасте, объеме движений коленного сустава < 90° или 15° сгибательной контрактуре, вовлечении в процесс пателлофеморального отдела. Операция включает очищение бедренной и большеберцовой суставных поверхностей пораженного отдела. Также возможна ревизия сустава для решения вопроса о его тотальном протезировании, но технически это сделать сложнее, и риск осложнений выше по сравнению с первичным протезированием.

26. В каких случаях применяется цементированная тотальная артропластика коленного сустава, а в каких — бесцементные протезы?

Применение цементированного заднего стабилизированного мыщелкового протеза и тотального мыщелкового протеза дает удовлетворительные результаты в 90–95 % случаев при 5–10-летнем наблюдении при ревматоидном артрите и остеоартрите. Результаты использования бесцементных протезов неудовлетворительные вследствие плохого прорастания кости и нестабильности большеберцового компонента. В настоящее время бесцементная тотальная коленная артропластика, как правило, не используется.

27. Насколько часто развиваются инфекционные осложнения при тотальной тазобедренной и коленной артропластике?

Частота ранних послеоперационных инфекционных осложнений обычно < 0,5 % при дооперационном применении антибиотиков и соблюдении асептики. Поздние инфекционные осложнения (> 1 года после операции) наблюдаются в 1 % случаев при ревматоидном артрите и еще реже — при остеоартрите.

28. Следует ли пациентам с суставными протезами профилактически назначать антибиотики перед лечением зубов?

Да. Амоксициллин, эритромицин, цефалексин или цефадрин 1000 мг внутрь за 1 ч до и 500 мг через 4 ч после процедуры.

29. Как лечить инфекционные осложнения при суставном протезировании?

Ранние инфекции (≤ 2 нед после операции) лечат антибиотиками и открытой синовэктомией, полным удалением инфицированных тканей с сохранением протеза. При этом обычно требуется многократная хирургическая обработка раны.

Поздние инфекции обычно проявляются только болями, но могут протекать с очевидными признаками воспаления пораженного сустава. Лечение состоит в удалении протеза, полном удалении инфицированных тканей и внутривенном введении антибиотиков в течение 6 нед. При высеве низковирулентных микроорганизмов через 6 нед можно выполнить реимплантацию протеза с использованием содержащего антибиотик цемента. При высеве грамотрицательных микроорганизмов протез удаляется на больший срок, иногда требуется период до 12 мес для снижения риска повторной инфекции.

30. Какова наиболее частая этиология артрита голеностопного сустава? Как его лечить хирургическими методами?

Посттравматический артрит и ревматоидный артрит. Артрит голеностопного сустава наблюдается гораздо реже по сравнению с артритом тазобедренного и коленного

сустава, но если он развивается, это, как правило, связано с посттравматическими изменениями. Переломы, ведущие к минимальному (1–2 мм) латеральному подвывиху таранной кости, вызывают дегенеративные изменения в суставе за относительно короткое время вследствие снижения площади контакта суставных поверхностей и возрастания действующих сил.

Независимо от этиологии, необходимо выполнять упражнения, направленные на функциональное укрепление сустава до тех пор, пока пациент может их переносить. Тотальное протезирование голеностопного сустава не может быть рекомендовано в качестве средства выбора, поскольку сопровождается высокой частотой развития инфекции и нестабильности протеза. Голеностопный артродез в настоящее время является лучшим методом лечения конечной стадии артрита. Эффективность артродеза выше при посттравматическом артрите, чем при ревматоидном, при котором частота инфекционных осложнений и неполной фиксации сустава минимальна. Ключевым моментом этого хирургического вмешательства является размещение таранной кости определенным образом под большеберцовой костью, что облегчает ходьбу, обеспечивает относительно нормальный шаг и предупреждает переломы плюсневых костей вследствие перенапряжения.

31. Какие суставы скрепляются при тройном артродезе?

Субтаранный, пяточно-кубовидный и таранно-ладьевидный суставы. Ревматоидный артрит и ювенильный ревматоидный артрит поражают субтаранный и предплюсневые суставы. Патология этих суставов может быть изолированной или комбинированной. Имеется тенденция к выполнению изолированного артродеза пораженных суставов вместо тройного артродеза (когда это возможно). Особенно часто наблюдается изолированная деструкция таранно-ладьевидного сустава. У взрослого пациента с ревматоидным артритом, рекомендуется в таких случаях выполнять изолированный артродез. Наоборот, если данное поражение встречается в юном возрасте при ювенильном ревматоидном артрите, то следует выполнить артродез всего предплюсневого сустава (таранно-ладьевидного, пяточно-кубовидного), дающий более удовлетворительные отдаленные результаты.

Изолированный субтаранный артродез обычно выполняется, когда остальные суставы этого тройного сочленения не участвуют в патологическом процессе и подвижны. Для максимального сохранения биомеханики при ходьбе тройной артродез требует такого же тщательного расположения костей, как и артродез голеностопного сустава. При сниженной чувствительности ног (обычно в результате диабета) артродез противопоказан из-за высокой вероятности образования кожных язв и их инфицирования.

32. Каковы показания к хирургической коррекции деформации медиальной части большого пальца ноги?

Боль и/или нарушение целостности кожи, рефрактерные к консервативным методам лечения. Деформация имеет вид выступа на медиальной стороне стопы на уровне головки первой плюсневой кости. Термин "вальгусное искривление большого пальца" означает чрезмерное латеральное отклонение большого пальца дистально к плюснефаланговому суставу.

При первом обращении всех пациентов необходимо лечить консервативно: ношение специальной, более широкой обуви, имеющей место для выступа на большом пальце, или растяжение имеющейся обуви. При неэффективности этих мер в течение 2–3 мес планируется хирургическая коррекция. Имеется несколько хирургических

методик операции. Выбор зависит от степени деформации, соответствия суставных поверхностей первого плюснефалангового сочленения и наличия дегенеративных изменений сустава. У пациентов с ревматоидным артритом артродез предпочтительнее реконструкции мягких тканей и остеотомии. Протезирование сустава, как правило, не обеспечивает надежного долгосрочного результата. Ювенильная деформация большого пальца — к сожалению, распространенная патология — вероятность рецидивов после хирургической коррекции — 50 %.

33. Что такое операция Клэйтона–Хофмана (Clayton–Hoffman)?

Часто выполняемая корригирующая операция при выраженной ревматоидной деформации стопы. Ревматоидное поражение стопы обычно заключается в дегенерации и нестабильности первого плюснефалангового сочленения, ведущих к вальгусному отклонению большого пальца и деформации его медиальной части: Реже наблюдаются синовиты пальцев ног, приводящие к подвывихам и, иногда, к вывихам остальных плюснефаланговых суставов. В результате образуются выступы головок плюсневых костей на подошвенной поверхности, и развивается устойчивый к лечению подошвенный кератоз. Прогрессирующий деформирующий процесс обычно вовлекает в той или иной степени все плюснефаланговые суставы.

Операция Клэйтона–Хофмана заключается в резекции всех головок плюсневых костей с использованием подошвенного или дорсального доступов. Изредка патологический процесс затрагивает два сустава, в таких случаях операцию можно выполнить только на пораженных сочленениях. Однако не рекомендуется удалять только одну или три головки пораженных плюсневых костей. Часто вместе с операцией Клэйтона–Хофмана проводится артродез первого плюснефалангового сустава.

34. Каковы различия между деформациями пальца по типу “молотка”, “когтя” и “колотушки”?

ДЕФОРМАЦИЯ ПАЛЬЦА	ПОЗИЦИЯ СУСТАВА: ПЛЮСНЕ-ФАЛАНГОВЫЙ	ПРОКС. МЕЖ-ФАЛАНГОВЫЙ	ДИСТ. МЕЖ-ФАЛАНГОВЫЙ	ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ
“Молоток”	Интактный, нейтральная	Сгибание	Интактный, нейтральная	Сгибаемый — перенос сгибателя на разгибатель Фиксированный — гемирезекционная артропластика, удаление дистальной части проксимальной фаланги
“Коготь”	Фиксированный, разгибание	Фиксированный, сгибание	Интактный, нейтральная или сгибание	Резекция обеих частей проксимального межфалангового сочленения; дорсальная капсулотомия и тенотомия разгибателя; перенос сгибателя на разгибатель
“Колотушка”	Интактный, нейтральная	Интактный, нейтральная	Фиксированный, сгибание	Удаление средней фаланги и/или тенотомия сгибателя при подвижности сустава

35. Каковы показания к хирургическому лечению пациентов с симптоматической грыжей диска?

Около 1 % пациентов с грыжей диска требуют хирургического вмешательства. К абсолютным показаниям относится грыжа диска, вызывающая синдром “конского хво-

ста", прогрессирующее сдавление спинного мозга или выраженную мышечную слабость и прогрессирующие неврологические нарушения, несмотря на консервативную терапию. Спорными являются показания к хирургическому вмешательству у пациентов с менее тяжелой симптоматикой. Относительными показаниями к ламинэктомии и удалению диска являются непереносимые боли и симптомы ишиаса, рефрактерные к нехирургическому лечению, с рецидивированием и без существенного улучшения, когда пациент не переносит повседневную нагрузку даже при консервативной терапии в течение 4–6 нед.

Эффективность хирургического и нехирургического методов лечения ишиаса приблизительно одинакова, но операция способствует более быстрому уменьшению симптоматики. Наилучшие результаты хирургического вмешательства наблюдаются у эмоционально стабильных пациентов с явной грыжей диска, имеющих устойчивую симптоматику, соответствующие неврологические признаки и у которых наличие грыжи подтверждено радиологическим исследованием или миелограммой. Наиболее частой причиной безрезультативности хирургического лечения является плохой отбор пациентов на операцию.

Избранная литература

Ayers D. C., Short W. H. Arthritis surgery. Clin. Exp. Rheumatol., 11: 75–84, 1993.

Ballard W. T., Callaghan J. J., Sullivan P. M., Johnston R. C. The results of improved cementing techniques for total hip arthroplasty in patients less than 50 years old: A ten year follow-up study. J. Bone Joint Surg., 76(A): 959–964, 1994.

Blackburn W. D., Alarcon G. S. Prosthetic joint infections: A role for prophylaxis. Arthritis Rheum., 34: 110–117, 1991.

Boden S. D. Rheumatoid arthritis of the cervical spine: Surgical decision making based on predictors of paralysis and recovery. Spine, 19: 2275–2280, 1994.

Cracchiolo A., Cirnino W. R., Lian G. Arthrodesis of the ankle in patients who have rheumatoid arthritis. J. Bone Joint Surg., 74(A): 903–908, 1992.

Harris W. H., Sledge C. B. Total hip and total knee replacement (parts I and II). N. Eng. J. Med., 323: 725–731 and 801–807, 1990.

Livesley P. J., Doherty M., Needoff M. et al. Arthroscopic lavage of osteoarthritic knees. J. Bone Joint Surg., 738: 922–926, 1991.

Mehloff M. A., Sledge C. B. Comparison of cemented and cementless hip and knee replacements. Arthritis Rheum., 33: 293–297, 1990.

Murray D. W., Carr A. J., Bulstrode C. J. K. Pharmacological thromboprophylaxis and total hip replacement. J. Bone Joint Surg., 77(B): 3–5, 1995.

O'Driscoll S. W. Elbow arthritis: Treatment options. J. A. A. O. S., 1(2): 106–116, 1993.

Peppelman W. C., Krause D. R., Donaldson W. F., Agarwal A. Cervical spine surgery in rheumatoid arthritis: Improvement of neurologic deficit after cervical spine fusion. Spine, 18: 2375–2379, 1993.

Weber H. Lumbar disc herniation: A controlled, prospective study with ten years of observation. Spine, 8: 131–138, 1983.

Wroblewski B. Cementless versus cemented total hip arthroplasty: A scientific controversy. Orthop. Clin. North Am., 24: 591–597, 1993.

ГЛАВА 93. НЕТРУДОСПОСОБНОСТЬ

Scott Vogelgesang, M.D.

1. Что можно предпринять для пациентов, которые не способны удовлетворительно работать из-за мышечно-скелетных нарушений?

1. Адаптация рабочего места:
   - приобретение или модификация специального оборудования или устройств;
   - модификация рабочего графика;
   - изменение характера работы.
2. Рассмотрение вопроса о смене профессии или переводе на другую работу.
3. Профессиональная реабилитация.
4. Обращение за пособием по нетрудоспособности.

2. Что означает термин "нетрудоспособность"?

Нетрудоспособность можно определить **как неспособность делать что-либо из-за болезни или повреждения**. Как правило, нетрудоспособность означает для человека экономические потери вследствие невозможности работать на прежнем уровне из-за изменения его физического или умственного состояния. В страховых полисах, законах и правилах термин "нетрудоспособность" имеет более специфическое определение, и его необходимо отличать от двух других сходных, но не идентичных терминов: повреждение и гандикап.

3. Дайте специфическое определение нетрудоспособности.

Нетрудоспособность — это *изменение способности индивидуума удовлетворять свои персональные, социальные или профессиональные потребности вследствие повреждения*. Это означает, что существует несоответствие между тем, что индивидуум может делать, и тем, в чем он нуждается или что он хочет делать. На степень нетрудоспособности влияет взаимоотношение между индивидуальным повреждением и экономическими и социальными аспектами жизни индивидуума (возраст, образование, профессиональная подготовка). Люди с одинаковым повреждением не обязательно имеют одинаковую степень нетрудоспособности. Нетрудоспособность оценивается с помощью немедицинских методов.

4. Дайте определение термину "повреждение".

Повреждение — это физическое или умственное **ограничение нормальной функции** в результате патологического процесса. Наличие повреждения определяется врачом. Факт существования повреждения не обязательно означает, что человек нетрудоспособен.

5. Что такое "гандикап"?

Термин "гандикап" относится к социальным последствиям, связанным с повреждением или нетрудоспособностью. Гандикап имеется в следующих случаях:

1. Повреждение или нетрудоспособность, существенно ограничивающие один или более видов повседневной активности или осуществление обычной для индивидуума деятельности.

2. Наличие медицинской регистрации данного повреждения.
3. Препятствия выполнению жизненно важных для человека задач, которые можно преодолеть только посредством компенсации тем или иным способом воздействия на результаты повреждения. Такая компенсация включает использование костылей, колясок, протезов и даже затраты определенного количества времени, необходимого для завершения выполнения какой-либо задачи.

6. Назовите основные факторы, определяющие характер нетрудоспособности пациентов с хронической мышечно-скелетной патологией (или любыми хроническими заболеваниями).

Заболевание
- Тип мышечно-скелетной патологии
- Тяжесть заболевания
- Тяжесть повреждения

Личностные факторы
- Возраст
- Пол
- Образование
- Личность

Работа
- Профессия
- Автономность работы
- Опыт

Социальные факторы
- Социальная поддержка
- Отношения и социальные влияния за или против нетрудоспособности

Большинство врачей для снижения нетрудоспособности пациента концентрируют усилия на смягчении факторов, определяемых заболеванием. Другие факторы могут быть не менее или даже более важными в определении того, считает ли пациент сам себя нетрудоспособным.

7. Какие существуют государственные и социальные программы в отношении нетрудоспособности?

В США приняты две большие программы, имеющие отношение к нетрудоспособности: Социальная защита по нетрудоспособности (Social Security Disability) и Компенсация работающим (Worker's Compensation). Министерство социальной защиты осуществляет две программы, отличающиеся в основном критерием приемлемости: Социальное страхование нетрудоспособности (Social Security Disability Insurance [SSDI], также называющаяся Страховая помощь при нетрудоспособности (Disability Insurance Benefits) и Дополнительный страховой доход (Supplemental Security Income [SSI]). Эти программы в настоящее время обеспечивают помощь более чем 4 млн американцев.

8. Расскажите о SSDI.

SSDI – федеральная программа, разработанная в 1950-х гг. Это самая большая страховая программа нетрудоспособности в мире. По SSDI наниматели и работники платят в трастовый фонд. Трудящиеся вносят вклады по определенной таксе (FICA) и получают помощь в соответствии с размером заработков в специально оговоренных случаях.

Индивидуум оказался неспособным "заниматься какой-либо приносящей существенный доход работой по причине установленного медициной физического или умственного повреждения, которое может привести к смерти или которое сохранялось или может сохраняться в течение непрерывного периода не менее 12 мес.". При этом ожидается, что индивидуум не может зарабатывать минимальную зарплату вследствие повреждения. Министерство социальной защиты пытается учитывать индивидуальные вариации повреждения, профессиональные и образовательные

факторы. SSDI рассматривает только полную нетрудоспособность, поэтому частичные выплаты не осуществляются. После получения помощи по SSDI в течение 24 мес. индивидуум может также квалифицироваться по программе Medicare и получать помощь для покрытия медицинских расходов.

9. Что такое SSI?

Лица, не попадающие под программу SSDI из-за отсутствия рабочего опыта, могут получать помощь по программе SSI, согласно которой выплачивается ежемесячная сумма для покрытия финансовых расходов. Это относится к пожилым людям старше 65 лет или лицам любого возраста, имеющим документированную нетрудоспособность. SSI требует оценки имущества, иногда называемой тестированием "состояния". Как правило, получающим помощь по SSI часть медицинских расходов оплачивают по Medicaid.

10. Расскажите о программе компенсации работающим.

Компенсация работающим входит в расходы, которые оплачивает администрация штата, хотя имеется также программа для федеральных работников под покровительством Департамента труда США. Любой работник, получивший заболевание или повреждение во время или вследствие работы, имеет право на компенсацию финансовых потерь. Это система страховки, обеспечивающая помощь всем вне зависимости от причины потери трудоспособности работающим, охваченным этой программой, в случаях, отвечающих определенным критериям. Такая страховка устраняет необходимость взыскивания денег с работодателя в судебном порядке. Компенсация работающим эффективна при производственных травмах, но имеются некоторые сложности ее получения при профессиональных заболеваниях. За счет компенсации работающим может оплачиваться частичная нетрудоспособность.

11. К каким категориям населения применимо понятие "нетрудоспособность"?

- Любой работающий человек моложе 65 лет.
- Дети в возрасте < 18 лет, не состоящие в браке (допускается возраст 18 лет при посещении высшего учебного заведения).
- Не состоящие в браке, получившие нетрудоспособность в возрасте до 22 лет.
- Состоящие в браке, старше 62 лет.
- Состоящие в браке:
  - уход за ребенком моложе 16 лет;
  - уход за недееспособным ребенком.
- Нетрудоспособный вдовец или вдова.
- Нетрудоспособный разведенный(ая) вдовец или вдова.

12. Какие документы необходимы для получения помощи по программе SSDI?

- Социальная страховка.
- Свидетельство о рождении или другой документ, удостоверяющий возраст.
- Формы W2 или документ о выплатах за прошлый год.
- Документ о местах работы за последние 15 лет.
- Справка о дате прекращения работы.
- Свидетельство о браке (если за помощью обращается супруг или супруга).
- Документ о прохождении воинской службы.

13. Для тех, кто соответствует необходимым критериям и представляет требующиеся документы, Министерство социального страхования выработало 4 основных фактора. Назовите их.

1. **Неспособность выполнять приносящую существенный доход работу.** Прибыльной считается работа с оплатой > $300 в месяц, исключая стоимость рабочих затрат, связанных с нетрудоспособностью (например приобретение специального оборудования).

2. **Рабочие кредиты.** Этот пункт включает длительность рабочего стажа, когда человек был принят на данную работу и возраст, в котором он стал нетрудоспособным. В настоящее время работники в возрасте старше 31 года должны сделать взносы в фонд социального страхования минимум в 20 из предшествующих 40 кварталов. Для более молодых работников требуется меньшее количество взносов.

3. **Тяжесть и объем повреждения.** Требуется объективное подтверждение физического или умственного повреждения, а наличия только одной симптоматики недостаточно для определения нетрудоспособности. Необходимы подтверждающие повреждение физикальные, лабораторные и/или рентгеновские данные.

4. **Соответствует повреждение критериям определения нетрудоспособности, принятым для данного повреждения или превосходит их.** Личный врач пациента не определяет его нетрудоспособность. Министерство социального страхования имеет список определенных повреждений для каждой системы организма. Если заболевание пациента отвечает критериям установления его тяжести, то признается наличие повреждения, вызывающего нетрудоспособность. Эти списки делают систему определения нетрудоспособности более объективной и стандартизированной.

14. Что такое "остаточная функциональная способность"?

Если повреждение у пациента не соответствует определенным критериям для автоматического установления нетрудоспособности, врач или специалист по профессиональным заболеваниям, работающий в Службе определения нетрудоспособности (Social Security Disability Determination Service), должен вынести заключение об остаточной функциональной способности. Это понятие определяет степень, до которой пациент сохраняет свою способность уверенно выполнять физические действия, необходимые для работы определенного уровня. По физическому уровню работа делится на 5 категорий: сидячая, легкая, средняя, тяжелая и очень тяжелая.

15. Назовите физические требования к работе для каждой из этих пяти категорий остаточной функциональной способности.

- Сидячая работа:
  - сидячее положение;
  - поднимание груза массой ≤ 10 фунтов (4,5 кг);
  - редкое (до ⅓ 8-часового рабочего дня) поднимание и перенос небольших грузов;
  - редкое хождение или стояние;
  - отличная сноровка.
- Легкая работа:
  - поднимание груза массой ≤ 20 фунтов (9 кг);
  - частые (до ⅔ 8-часового рабочего дня) поднимания и перемещение грузов массой ≤ 10 фунтов (4,5 кг);

— частое хождение или стояние;
— сидячая работа с управлением через рычаги руками или ногами.

- Средняя работа:
  — поднимание грузов массой ≤ 50 фунтов (23 кг);
  — частое поднимание и перемещение грузов массой ≤ 25 фунтов (11 кг).
- Тяжелая работа:
  — поднимание грузов массой ≤ 100 фунтов (45 кг);
  — частое поднимание и перемещение грузов массой ≤ 50 фунтов (23 кг).
- Очень тяжелая работа:
  — поднимание грузов массой > 100 фунтов (45 кг);
  — частое поднимание и перемещение грузов массой > 50 фунтов (23 кг).

К другим факторам, учитываемым при определении остаточной функциональной способности, относятся утомляемость, способность видеть, слышать и говорить, адекватные умственные способности, возможность установления социальных контактов с сослуживцами и адаптации к изменениям в привычном рабочем процессе.

16. Как используется остаточная функциональная способность в определении нетрудоспособности?

Эксперт по нетрудоспособности определяет физические требования работы, прежде выполнявшейся человеком, и оценивает, имеет ли данный индивидуум остаточную функциональную способность к выполнению этой работы. Если нет, то эксперт устанавливает, возможно ли в данном случае выполнение какой-либо другой работы в соответствии с остаточной функциональной способностью, возрастом, образованием и опытом. Если невозможно, то человек признается нетрудоспособным, даже если повреждение не соответствует определенным критериям нетрудоспособности.

17. Как оценивается заявление на помощь по нетрудоспособности? Можно ли оспорить решение?

Заявление в Министерство социального страхования на помощь по нетрудоспособности сначала рассматривается врачами-экспертами в отсутствие претендента. Примерно $^1/_3$ заявлений удовлетворяется. Однако индивидуум имеет право апелляции, а Министерство социального страхования такого права не имеет.

После первоначального отказа претендент может потребовать повторного рассмотрения его заявления другой группой врачей. Они удовлетворяют, как правило, только 15 % апелляций.

После второго отказа претендент может обратиться в административно-правовой суд, где впервые может потребоваться его личное присутствие. Около 60 % случаев обращения к судье удовлетворяются, что делает эту стадию рассмотрения дела очень важной.

Заявления, не удовлетворенные в административно-правовом суде, могут быть оспорены в Апелляционном совете (Social Security Appeals Council) и даже в Окружном суде (США). Немногие из этих случаев (< 5 %) в конце концов удовлетворяются. В целом положительные решения принимаются примерно в 50 % всех случаев обращений в Министерство социального страхования.

18. Если человек, получающий помощь по нетрудоспособности, возвращается к работе, прекращается ли выплата ему пособия?

Нетрудоспособные люди продолжают получать пособие в полном размере в течение 9 мес после возвращения на работу. Этот срок, называемый **испытательным перио-**

дом, должен быть непрерывным, при этом засчитываются только месяцы, в которые человек получает больше $ 75 (в неделю) или работает более 15 ч.

Необходимость выплаты пособия по нетрудоспособности оценивается после данного периода. Если принимается решение, что пособия больше не нужно, оно выплачивается еще 3 мес. В дальнейшем пособие выплачивается за любой месяц, когда человек нетрудоспособен и не может выполнять доходную работу в течение 36 мес после окончания испытательного срока. Если выплата пособия закончилась, а повреждение у индивидуума сохраняется, помощь Medicare может продолжаться до 39 мес, даже если не выплачивается пособие по нетрудоспособности.

19. Что такое профессиональная реабилитация?

Профессиональная реабилитация — это услуга, предоставляемая по Закону о федеральной реабилитации 1973 г. Образованные правительствами штатов и федерации агентства по профессиональной реабилитации помогают нетрудоспособным людям найти и сохранить работу. Каждый штат обязан иметь программу профессиональной реабилитации, хотя объем помощи различается в отдельных штатах. Частные агентства по профессиональной реабилитации также обеспечивают большой объем услуг нетрудоспособным и имеющим повреждения лицам.

Любой человек, заявивший о своей нетрудоспособности, направляется в агентство по профреабилитации, где даются консультации, оцениваются интересы и опыт, компенсируются основные расходы на жизнь, образование, транспортировку, покупку специального оборудования, обучение и устройство на работу. Агентства могут запрашивать средства и услуги, оказываемые другими программами. Не все услуги по профессиональной реабилитации оказываются бесплатно, но если индивидуум очень стеснен в средствах, расходы оплачиваются полностью. Выплата пособия по нетрудоспособности может продолжаться в период получения услуг по профреабилитации, но отказ от получения этих услуг прекращает помощь по нетрудоспособности. Если индивидуум восстанавливается в ходе получения услуг по профреабилитации, выплата пособия по нетрудоспособности сохраняется, если оно дает человеку возможность работать.

20. Какова роль врача, проводящего первичный осмотр, в определении степени нетрудоспособности?

Врач может выполнять несколько функций.

- Источник информации для пациента:
  - о страховой системе при нетрудоспособности;
  - возможные действия при отклонении заявления о признании нетрудоспособности.
- Источник для агентства в документировании повреждения:
  - предшествующее состояние здоровья;
  - объективные признаки повреждения (данные физикального обследования, рентгенография, лабораторные анализы);
  - динамика развития симптоматики;
  - влияние, которое повреждение оказывает на повседневную активность пациента;
  - реакция на проводимую терапию.
- Защита интересов пациента, поддержка его в процессе рассмотрения заявления.

- Слежение за процессом лечения.
- Независимое подтверждение факта повреждения.
- Экспертиза и свидетельство в случае судебного процесса.

Трудности возникают для врача и пациента, когда эти роли начинают противоречить друг другу. Отношения между врачом, который пытается быть надежным защитником пациента и в то же время беспристрастным членом жюри, и пациентом могут стать напряженными.

21. Что такое "повседневная жизненная активность"?

Это обычная деятельность, которую необходимо оценить и документировать в процессе определения нетрудоспособности. Более 60 % пациентов с хронической мышечно-скелетной патологией сообщают о некотором ограничении одного или более видов активности в повседневной жизни.

Повседневная жизненная активность

КАТЕГОРИИ АКТИВНОСТИ	СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ВИДЫ АКТИВНОСТИ
Самообслуживание и персональная гигиена	Умывание, одевание, чистка зубов, причесывание, прием пищи, туалет
Коммуникабельность	Письмо, разговор, слушание
Передвижения, путешествия, осанка (положение тела)	Ходьба, подъем по лестнице, вождение машины, езда верхом, полеты на самолете, сидение, стояние, лежание
Подвижность	Подъем тяжести, удержание, тактильное распознавание
Сон, социальная активность и сексуальные функции	—

22. Применяется ли "Акт о нетрудоспособных американцах" 1990 г. к мышечно-скелетной патологии?

Да. Этот акт объявляет незаконной дискриминацию при приеме на работу признанных нетрудоспособными людей. Он также объявляет вне закона дискриминацию нетрудоспособных в различных местных учреждениях и учреждениях штатов, по отношению к жилью, транспорту и телекоммуникациям. Чтобы быть защищенным по этому акту, необходимо иметь "существенное" повреждение (значительные ограничения и снижение основных видов жизненной активности) и квалифицироваться как "поддерживающий(ая) жизненно важные функции и работу с помощью соответствующих приспособлений или без них".

23. Каково влияние и/или "цена" мышечно-скелетных нарушений для пациента и общества?

Мышечно-скелетные нарушения являются наиболее частой причиной хронических проблем со здоровьем, длительной нетрудоспособности и помещения в учреждения системы здравоохранения. Эта патология занимает второе место среди ведущих причин обращений в Министерство социального страхования и получения пособия по нетрудоспособности. Фактически, более 17 % всех работников, получающих пособие по нетрудоспособности, имеют мышечно-скелетную патологию.

Цена этого для пациента и общества огромная. Многочисленные исследования показывают, что снижение зарплаты имеет гораздо большее экономическое влияние на нетрудоспособного человека с мышечно-скелетной патологией, чем прямые затраты на медицинскую помощь и лекарственные препараты, необходимые для лечения заболевания. Приблизительно 118 млрд долл. "тратятся" ежегодно на медицинскую

помощь, возмещение потерянной зарплаты и компенсацию непроизведенных материальных ценностей.

Кроме того, пациенты с мышечно-скелетными заболеваниями составляют 7 % неорганизованной части населения, на них приходится 14 % всех визитов к врачу и 19 % госпитализаций.

Избранная литература

Badley E. M., Rusooly I., Webster G. K. Relative importance of musculoskeletal disorders as a cause of chronic health problems, disability and health care utilization: Findings from the 1990 Ontario Health Survey. J. Rheumatol., 21: 505, 1994.

Carey T. S., Hadler N. M. The role of the primary care physician in disability determination for Social Security Insurance and Worker's Compensation. Ann. Intern. Med., 104: 706, 1986.

Liang M. H., Daltroy L. H., Larson M. G. et al. Evaluation of social security disability in claimants with rheumatic disease. Ann. Intern. Med., 115: 26, 1991.

Meenan R. F. Work disability in rheumatoid arthritis: An approach to the problem. In: Utsinger P. D. et al. (eds). Rheumatoid Arthritis. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1985, 829.

Straaton K. V., Harvey M., Maijiak R. Factors associated with successful vocational rehabilitation in persons with arthritis. Arthritis Rheum., 35: 503, 1992.

Yelin E. The economic impact of arthritis. In: Schumacher H. R. Jr. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 322.

Yelin E. H., Felts W. R. A summary of the impact of musculoskeletal conditions in the United States. Arthritis Rheum., 33: 750, 1990.

Yelin E. The economic cost and social and psychological impact of musculoskeletal conditions. Arthritis Rheum., 38: 1351–1362, 1995.

XVI. Заключительные секреты

Повторение — это ключ к хорошей педагогике. Прочитайте эту книгу еще раз.
Томас Бровер, M.D.
Старший врач-резидент, который был наставником
редактора в первый месяц интернатуры (июнь, 1976 г.)

ГЛАВА 94. НЕТРАДИЦИОННЫЕ СРЕДСТВА И НАРОДНАЯ МЕДИЦИНА

Alan R. Erickson, M.D.

1. Что такое нетрадиционные, или неодобренные, средства?
Термин "нетрадиционные, или неодобренные, средства" относится к лекарственным препаратам и методам лечения, относительно пользы которых нет убедительных научных доказательств. Их не следует смешивать со знахарством или мошенничеством, являющимся фальшивым утверждением, умышленно сделанным для содействия распространению продукта или метода лечения.

2. Насколько широко используются нетрадиционные средства?
Масштаб использования нетрадиционных средств во всех областях здравоохранения поразителен. В 1990 г. американцы нанесли около 425 млн визитов к провайдерам нетрадиционных средств, что превышает количество визитов к врачам, оказывающим первичную медицинскую помощь (388 млн). Расходы на эти нетрадиционные средства достигают приблизительно 13,7 млрд долл., из которых $^3/_4$ были выплачены наличными (10,3 млрд долл.). Эта цифра сравнима с суммой, оплаченной наличными за все госпитализации в США (12,8 млрд долл.). Пациенты, страдающие артритами, ежегодно тратят на нетрадиционные средства более 3 млрд долл. Вероятно, до 90 % пациентов пользовались нетрадиционными средствами лечения артритов.

3. Кто лечится нетрадиционными средствами и почему?
Трудно охарактеризовать "типичного пациента", соблазняющегося обещаниями нетрадиционной терапии. Несмотря на научные успехи в понимании сути и лечения ревматических заболеваний, многие из наших методов являются эмпирическими. Кроме того, при ревматических болезнях всегда имеется значительный болевой синдром. Все это, в комбинации с недостаточной осведомленностью у непрофессионального населения, психосоциальными факторами и культурными обычаями, позволяет процветать огромному рынку нетрадиционной терапии.

4. Почему врачи должны соблюдать осторожность, если пациенты применяют нетрадиционные средства?
Ревматические болезни нередко сложны и приводят в замешательство как медицинский персонал, так и самих пациентов, а использование нетрадиционных средств часто создает у пациента ощущение понимания, ответственности за исход лечения

и надежду на выздоровление. К сожалению, не все нетрадиционные средства безопасны. Кроме того, расходы на нетрадиционную терапию истощают и без того недостаточные ресурсы здравоохранения.

5. Назовите 7 категорий нетрадиционных средств и подходов к лечению.

Нетрадиционные подходы к лечению

Холистическая (целостная) медицина	Гомеопатия
Натуропатия	Омолаживающая терапия

Диетотерапия

Диета "по звонку" (Dong diet)	Элиминационная диета
Низкожировая диета	Диета долгожителей (макробиотика)
Непастеризованное молоко	Вегетарианство

Пищевые добавки

Аминокислоты	Мегавитамины и добавки
Жир печени трески	Антиоксиданты
Рыбий жир	Масло примулы вечерней
Прополис, королевское желе, пчелиная пыльца	Зеленогубая мидия

Травяные средства

Люцерна	Китайские травы
Чеснок	Ламинария (бурые водоросли)

Процедуры

Акупунктура	Очищение толстого кишечника
Хиропрактика	Массаж
Гипнотерапия	Гидротерапия
Минеральные ванны	

Диагностические тесты

Цитотоксическое тестирование	Анализ волос
Иридодиагностика	Кинезиология

Смешанные

Медные браслеты	Диметилсульфоксид
Змеиное масло	Яды
Антимикробные средства	Упражнения

6. Дайте определение холистической медицине, гомеопатии и натуропатии.

Холистическая медицина утверждает, что человек должен пытаться поддерживать баланс между физическими и эмоциональными процессами, находя гармонию с окружающей средой. Если этот баланс нарушается, возникает болезнь.

Принципы **гомеопатии** были провозглашены в 1800-х гг. немецким врачом Самуэлем Ганеманном (Samuel Hahnemann). Гомеопатия использует разбавленные растворы веществ, вызывающих те же симптомы, которые наблюдаются у пациента, с целью стимуляции естественной защитной системы организма против болезни.

Натуропатия утверждает, что болезнь — это дисбаланс в организме, приводящий к накоплению в нем шлаков. Натуротерапия направлена на удаление "ядов" из организма.

7. Имеются ли доказательства того, что диета влияет на течение артрита?

Попытки лечения с помощью диеты вызвали появление большого количества разнообразных методов. Интерес к использованию диетотерапии определяется рядом известных фактов. (1) Аутоиммунные заболевания являются относительно современ-

ными (болезни цивилизации) и, по-видимому, связаны с изменением характера диеты. В позднем палеолите пища человека была богата белками в отличие от современной, содержащей много жиров. Увеличение количества жиров в пище может влиять на состав жирных кислот клеточной мембраны, которые, в свою очередь, являются источником производных арахидоновой кислоты — простагландинов и лейкотриенов, принимающих активное участие в воспалительном процессе. (2) У некоторых пациентов с воспалительным артритом наблюдается недостаток цинка, селена, витаминов А и С, задействованных в удалении или инактивации свободных радикалов кислорода. Научно обоснованных доказательств того, что диета способствует возникновению или излечению артрита нет, но с помощью диеты можно модулировать состояние иммунной системы.

8. Может ли употребление жирных кислот с пищей изменять воспалительный ответ при ревматическом заболевании?

Да. Жирные кислоты — обязательный компонент пищи человека. Двумя основными группами являются ω-3 и ω-6 жирные кислоты. Жирные кислоты отвечают за состав фосфолипидов клеточной мембраны, состояние которой может изменяться в зависимости от их поступления с пищей. Кроме того, жирные кислоты являются предшественниками **лейкотриенов** и **простагландинов**, которые (вместе со многими другими агентами) отвечают за воспалительные реакции. ω-3 жирные кислоты — предшественники простагландина E_3 и лейкотриена B_5, обладающих меньшей воспалительной активностью, чем простагландин E_2 и лейкотриен B_4, и образующихся из ω-6 жирных кислот.

9. Как рыбьи жиры и масло примулы вечерней влияют на течение ревматических заболеваний?

Известно, что у народностей, традиционно использующих диету, богатую **рыбьими жирами**, в основном содержащими ω-3 жирные кислоты, аутоиммунные заболевания встречаются реже. Такая диета снижает содержание арахидоновой кислоты на 33 % и увеличивает содержание эйкозапентаеноевой кислоты в клеточных мембранах в 20 раз. Это приводит к образованию простагландина E_3 и лейкотриена B_5, имеющих меньший воспалительный потенциал, чем производные ω-6 жирных кислот.

Масло примулы вечерней — это γ-линоленовая кислота, относящаяся к ω-6 жирным кислотам. В экспериментах на животных назначение диеты с увеличенным содержанием γ-линоленовой кислоты приводило к возрастанию продукции простагландина E_1 и уменьшению образования лейкотриена. Это сопровождалось снижением активности воспалительного процесса. Однако в исследованиях на людях подобные результаты не получены.

10. Обосновано ли теоретически использование антиоксидантов?

Антиоксиданты препятствуют продукции свободных радикалов — соединений, имеющих непарный свободный электрон, которые захватывают электроны у других соединений, повреждая тем самым иммунную систему и клеточные мембраны. Одним из хорошо известных свободных радикалов является супероксид (O_2^-), образующийся при участии НАДФН:

$$\text{НАДФН} + O_2 \longrightarrow \text{НАДФ}^+ + O_2^- + H^+$$

Супероксид — это как восстанавливающий, так и окисляющий агент. Он спонтанно вступает в реакцию с наработкой перекиси водорода (H_2O_2) и кислорода (O_2):

$$2H^+ + O_2^- + O_2^- \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

Перекись водорода также способна реагировать с супероксидом, продуцируя гидроксильный радикал (наиболее реакционноспособный из производных кислорода) или хлоридные ионы, образующие гипохлорную кислоту (активный ингредиент хлорной извести).

Существует целый ряд антиоксидантов (включая витамины A, C, D, E и химические элементы медь, цинк, железо, селен), которые связывают или удаляют свободные радикалы и защищают клетки от окисления:

$$O_2^- + O_2^- + 2H^+ \xrightarrow{Cu,\ Zn} H_2O_2$$

$$H_2O_2 + H_2O_2 \xrightarrow{Fe\text{-каталаза}} 2H_2O + O_2$$

11. Основой некоторых популярных диет является предположение, что артрит обусловлен аллергией на определенную пищу. Какие научные исследования поддерживают это утверждение?

Имеется несколько сообщений о случаях артрита или обострении, вызванных определенными пищевыми продуктами.

Пищевая аллергия

Ревматоидный артрит	Молочные продукты
	Пшеница и кукуруза
	Говядина
Болезнь Бехчета	Черные грецкие орехи
Волчанка у обезьян	Люцерна
Рецидивирующий ревматизм	Натрия нитрат

В экспериментах на животных хронический синовит вызывался изменениями диеты. Кроме того, тщательно выполненные исследования в небольших группах пациентов зафиксировали возникновение воспалительного артрита, связанное с употреблением определенных пищевых продуктов. Лучшая рекомендация пациентам с аутоиммунной патологией — использование качественной и сбалансированной диеты.

12. Американские индейцы много лет использовали природные средства и народную медицину для лечения всех болезней. Назовите их рецепты для лечения "ревматизма".

1. Возьмите 1 унцию (28 г) кайенского перца, 4 унции (113 г) имбиря, 2 унции (57 г) гвоздики, 1 унцию (28 г) гваяковой смолы, 1 унцию (28 г) смолы мирры и 1 галлон (3,8 л) "спиртного". Выстоять эту смесь около огня в течение 10 дней, затем разлить в закупоривающиеся сосуды. Пить по 1 полному стакану 3 раза в день перед едой.

2. Вскипятить на огне стакан мочи заболевшего человека и обмыть больную часть тела. Затем погрузить в мочу сложенный вдвое кусок льняной материи, наложить на больное место и привязать. Это средство полностью "пожирает" и разгоняет болезнетворное начало.

Хотя нет особых рекомендаций, но лучше первое средство использовать перед вторым, поскольку первый рецепт включает достаточно алкоголя, чтобы согласиться на применение второго.

13. Прополис, королевское желе и пчелиный яд использовались в лечении артрита. Каково научное обоснование такой терапии?

Прополис является смолой, продуцируемой пчелами для запечатывания ульев, и, как сообщается, содержит много биоактивных веществ. **Королевское желе** — клейкая масса, секретируемая рабочими медоносными пчелами и идущая на питание личинок. По общему мнению, она очень богата пантотеновой кислотой. Эти биоактивные вещества и пантотеновая кислота относятся к витаминам группы В, которые, вероятно, могут тормозить развитие и/или лечить артрит.

Пчелиный яд упоминался в отдельных сообщениях как средство лечения артрита. Пациенты получали пчелиный яд посредством пчелиных укусов или локальных инъекций в пораженный сустав. Для такого лечения ревматоидного артрита может потребоваться 2000 или 3000 пчелиных укусов в течение года. В пчелином яде много фосфолипазы и других противовоспалительных агентов.

Как и ожидалось, эти средства способны вызывать сильные аллергические реакции. Убедительные научные доказательства их эффективности отсутствуют.

14. Одно из популярных нетрадиционных средств включает изюм и джин. Каков его рецепт и происхождение?

Рецепт

1. Одна коробка золотистого изюма.
2. Залить изюм джином.
3. Оставить в незакрытой посуде до исчезновения жидкости.
4. Принимать по 9 изюмин в день.

Лечебные свойства ягод можжевельника известны еще с библейских времен, а джин изготавливается именно из ягод можжевельника. Некоторые из моих пациентов с артритом (ревматоидным и остеоартритом) пытались применять данное средство, но результаты такого лечения неоднозначны.

15. Многие пациенты с ревматоидным артритом носят медные браслеты. Зачем?

Медные браслеты использовались еще античными греками из-за их лечебной силы. Соли меди применялись для лечения ревматоидного артрита с довольно благоприятным эффектом, но, к сожалению, и со значительным побочным действием. Медь абсорбируется из браслетов через кожу, придавая ей зеленый цвет. Некоторые пациенты утверждали, что такие браслеты уменьшали выраженность симптомов артрита, возможно, путем связывания свободных кислородных радикалов. Интересно, что D-пеницилламин, общепринятый в терапии ревматоидного артрита, связывает медь. Вероятно, медь все же не является эффективным средством.

16. Почему проявляется большой интерес к использованию антимикробных средств для лечения ревматических заболеваний?

В течение многих лет считалось, что артриты, особенно ревматоидный артрит, обусловлены инфекционными причинами. Тетрациклин ранее назначался для лечения ревматоидного артрита, так как полагали, что его вызывает микоплазма. Позднее показано, что миноциклин может быть полезен для терапии ревматоидного артрита не из-за своих антимикробных свойств, а из-за наличия у него антипролиферативного и противовоспалительного эффектов. То есть вчерашнее нетрадиционное средство вполне может завтра стать новым признанным методом лечения. Для терапии ревматоидного артрита использовались следующие антимикробные препараты: метронидазол, клотримазол, рифампин, тетрациклин, миноциклин, цефтриаксон, ампициллин.

24 Зак. 3514

17. Расскажите о двух популярных китайских средствах лечения артрита.

Китайские травы использовались в терапии артрита и других заболеваний. Китайская медицинская теория утверждает, что план лечения строится индивидуально для каждого пациента на основе его жалоб. Типичные травяные компоненты такой терапии включают:

Chuifong Toukuwan;
женьшень (Ginseng);
рехманию (Rehmannia);
клематис (Clematis);
стефанию (Stephania);
Ma-huang;
Tang-kuei;
Ho-shou-wu.

Проведено много исследований по изучению лечения травами в Китае и еще больше — в США и других странах. Некоторые из этих средств имеют действие, подобное нестероидным и стероидным противовоспалительным препаратам, что может частично объяснить их эффективность.

Акупунктура, как полагают, облегчает боль и корригирует патологические изменения, восстанавливая баланс жизненной энергии в организме. Согласно китайской медицине, жизненная энергия проходит через организм по 12 каналам. Адекватный баланс восстанавливается посредством стимуляции акупунктурных точек. Показано, что акупунктура стимулирует выброс серотонина и эндорфинов, являющихся естественными модуляторами боли. Контролируемые исследования акупунктуры были весьма впечатляющими в одних работах, в других — неубедительными. В целом, научные исследования акупунктуры были, как правило, довольно низкого качества. Роль акупунктурной терапии при артрите остается неясной, и лучше всего ее рассматривать как добавление к стандартной обезболивающей терапии.

18. Куда можно сообщить о потенциальной небезопасности нетрадиционного средства?

Комитет по делам потребителей (Office of Consumer Affairs) публикует специальный "Справочник потребительских ресурсов" (Consumer's Resource Handbook), объясняющий, как можно послать жалобу в редакцию. Публикации в справочнике бесплатные, достаточно просто послать информацию по следующему адресу: Consumer's Resource Handbook, Pueblo, CO 81009.

19. Так как же следует относиться к нетрадиционным средствам лечения?

Нетрадиционные средства широко используются пациентами с ревматическими заболеваниями. Одни из них безопасны и безвредны, другие могут быть смертельно опасными. Некоторые нетрадиционные средства обладают терапевтическим потенциалом и способствуют повышению эффективности последующего лечения ревматического заболевания; такие средства заслуживают внимания медицинских работников.

Избранная литература

Eisenberg D. M., Kessler R. C., Foster C. et al. Unconventional medicine in the United States: Prevalence, cost and patterns of use. N. Engl. J. Med., 328: 246–252, 1993.

Cronan T. A., Kaplan R. M., Posner L. et al. Prevalence of the use of unconventional remedies for arthritis in a metropolitan community. Arthritis Rheum., 32: 1604–1607, 1989.

Gertner E., Marshall P. S., Filandrinos D., Smith T. M. Complications resulting from the use of Chinese herbal medications containing undeclared prescription drugs. Arthritis Rheum., 38: 614–617, 1995.

Panush R. S. Reflections on unproven remedies. Rheum. Dis. Clin. North Am., 19: 201–206, 1993.

Panush R. S. Nontraditional remedies. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 323–327.

Kremer J. M. Nutrition and rheumatic disease. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 484–498.

Doanne N. L. Indian Doctor Book. Aerial Photography Services, Inc., 1985.

Tilley B. C., Alarcon G. S., Heyse S. P. et al. Minocycline in rheumatoid arthritis: A 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. Am. Intern. Med., 122: 81–89, 1995.

Zurier R. B. Prostaglandins, leukotrienes and related compounds. In: Kelley W. K., Harris E. D., Ruddy S., Sledge C. B. (eds). Textbook of Rheumatology, 4th ed. Philadelphia, W. B. Saunders, 1993, 201–212.

Unproven Remedies Resource Manual. Atlanta, Arthritis Foundation.

ГЛАВА 95. ИСТОРИЯ, ИСКУССТВО И РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

James S. Louie, M.D.

1. Каково происхождение слова “ревма” (“rheuma”)?

Это слово из греческого языка и означает “вещество, которое течет”, то есть жидкость, образующаяся в головном мозге и вызывающая различные болезни. Гвилом Белло (Guillaume Baillou) утверждал, что “артрит в суставе — это ревматизм во всем организме”, высказывая тем самым идею, что артрит является только одним из проявлений системного процесса. В 1940 г. Бернар Комро (Bernard Comroe) предложил термин “ревматолог”, а в 1949 г. Холландер (Hollander) использовал термин “ревматология” в своем учебнике по артритам и болезненным состояниям (Arthritis and Allied Conditions). Большинство непрофессионалов, в том числе пять из семи матерей самих ревматологов, не знают, что такое ревматолог.

2. Кто описал и назвал так ревматоидный артрит?

Первое клиническое описание этой патологии в 1800 г. приписывают Августин-Якобу Ландре-Бовэ (Augustin-Jacob Landre-Beauvais). Сам автор назвал болезнь вариантом подагры — “простая астеническая подагра” (goutte asthenique primitif). Бенджамин Броди (Benjamin Brodie) описал медленное прогрессирование синовита путем вовлечения суставной сумки и влагалища сухожилия. А. Б. Гарро (A. B. Garrod) предложил термин “ревматоидный артрит” в 1858 г. и дифференцировал его от подагры в 1892 г.

3. Кто из знаменитых французских художников страдал ревматоидным артритом?

Пьер Огюст Ренуар (Pierre Auguste Renoir) (1841–1919), популярный французский импрессионист, заболел тяжелой формой ревматоидного артрита примерно в 1890 г.

Несмотря на возрастающее нарушение функциональных способностей, он продолжать писать, содержал свою семью и сам придумал для себя упражнения и вспомогательные устройства. К 1912 г. он уже был прикован к постели и не мог передвигаться (класс 4В). Непосредственно перед смертью у него развился васкулит, поэтому сейчас можно полагать, что его генотип был HLA-DRB 1*0401, гомозиготный.

Рауль Дюфи (Raoul Dufy) (1877–1943), талантливый художник, исследовавший "чудо воображения в цвете" в живописи, акварели, керамике, гобеленах и фресках, подвергся первой атаке ревматического артрита в возрасте 60 лет. Через 13 лет, когда он уже полностью зависел от костылей и инвалидной коляски, художник был приглашен в Бостон для участия в одном из первых исследований лекарственных препаратов (различных форм стероидов) для терапии ревматоидного артрита. На фоне лечения наблюдалось существенное улучшение состояния, что позволило ему вернуться к активным занятиям живописью. Однако возникли осложнения стероидной терапии в виде абсцесса ягодицы и желудочно-кишечного кровотечения перед смертью.

4. Какие другие известные люди болели ревматоидным артритом?

Ревматоидным артритом страдали также французская певица Эдит Пиаф (Edith Piaf), киноактрисы Розалин Расселл (Rosalind Russell) и Катрин Хэпберн (Katherine Hepburn), кардиохирург Кристиан Бернар (Christian Barnard), президенты США Томас Джефферсон (Thomas Jefferson), Джэймс Мэдисон (James Madison) и Теодор Рузвельт (Theodore Roosevelt).

5. Кому принадлежат самые ранние описания СКВ?

1845 г. Фердинанд фон Хебра (Ferdinand von Hebra) описал сыпь по типу "бабочки" на носу и щеках.

1895 г. Уильям Ослер (William Osler) описал системные симптомы, назвав их "экссудативной эритемой".

1948 г. Уильям Харгрэйвс (William Hargraves) описал LE-клетки в аспиратах костного мозга.

1956 г. Питер Мишер (Peter Miescher) описал абсорбцию LE-фактора клеточными ядрами.

1958 г. Жорж Фриу (George Friou) описал метод идентификации антиядерных антител путем их метки флуоресцентным антигаммаглобулином.

6. Назовите некоторых известных людей, страдавших СКВ.

От осложнений СКВ умерли южно-американская писательница Флэннери О'Коннор (Flannery O'Connor) и бывший президент Филиппин Фердинанд Маркос (Ferdinand Marcos).

7. Кто первым описал склеродермию?

400 г. до н. э. Гиппократ описал "людей, у которых кожа натянутая, сухая и плотная; болезнь заканчивается без выделения пота."

1842 г. Английский врач В. Д. Чаун (W. D. Chowne) описал ребенка с клиническими симптомами этого заболевания.

1846 г. Английский врач Джэймс Стартин (James Startin) описал взрослого с клинической симптоматикой заболевания.

1860 г. Французский клиницист Эли Жинтрак (Elie Gintrac) использовала термин "склеродермия".

1862 г. Морис Рейно (Maurice Raynaud) описал вазоспастический феномен болезненного, индуцированного простудой акроцианоза.

1964 г. Ричард Винтербауер (Richard Winterbauer), будучи студентом-медиком, описал так называемый синдром CRST в виде кальциноза (calcinosis), склеродактилии Рейно (Raynaud's sclerodactyly) и телеангиэктазии (teleangiectasia). В последующем к этому симптомокомплексу была добавлена пищеводная дискинезия (esophageal dysmotility) — синдром CREST.

8. Кто из известных швейцарских художников и печатников страдал склеродермией?

Поль Кли (Paul Klee) (1879–1940) — разносторонний и невероятно талантливый швейцарский художник, завершивший более 9000 работ в различных областях, заболел склеродермией в возрасте 56 лет. К его последним картинам относятся "Созидатель" ("Ein Gestalter"), выразившая его желание писать и энергию; "Суровое лицо" ("Stern Visage"), изобразившая кожные изменения; "Смерть и огонь" ("Death and Fire"), реквием художника; и "Терпение" ("Durchhalten") в виде переплетения линий, внушенная автору дисфагией во время его последнего пребывания в лечебнице.

9. Кто впервые описал спондилоартропатии?

В конце 1890-х гг. русский врач Владимир Бехтерев и французские врачи Адольф Штрюмпель (Adolf Strumpell) и Пьер Мари (Pierre Marie) описали анкилозирующий спондилит. Установление связи заболевания с геном класса I HLA-B27 принадлежит американцам Ли Шлосстейну (Lee Schlosstein), Родни Блюстоуну (Rodney Bluestone) и Полю Терасаки (Paul Terasaki), а также англичанам Дэрику Брувертону (Derrick Brewerton), Кафри (Caffrey) и Николсу (Nicholls). В начале 1900-х гг. немецкий врач Ганс Рейтер (Hans Reiter) и французские врачи Фьессинжер (Fiessinger) и Лерой (Leroy) описали клинические характеристики реактивного артрита, или синдрома Рейтера.

10. Какие известные личности страдали анкилозирующим спондилитом?

Олимпийский золотой медалист по плаванию Брюс Фурнис (Bruce Furniss)
Телевизионный ведущий Эд Салливан (Ed Sullivan)
Прославленный виолончелист Грегор Пятигорский (Gregor Piatigorsky)
Киноактер Борис Карлофф (Boris Karloff) (всех его скованных движений при ходьбе во время исполнения роли Франкенштейна могло бы и не быть!)

11. Кто первым описал подагру?

V в. до н. э. Хотя подагра называлась в средневековой медицинской литературе термином "gutta", латинским эквивалентом слова "капля" яда (noxa), Гиппократ впервые описал клинические симптомы подагрического артрита вследствие переедания и неправильной диеты у сексуально активных мужчин и женщин в постменопаузе.

Конец 1600-х гг. Томас Сиденхем (Thomas Sydenham) описал клинические симптомы, а Антон ван Левенгук (Anton van Leeuwenhoek) — микроскопическую картину мочевой кислоты, взятой из тофуса.

1814 г. Джон Вонт (John Want) сообщил об эффективности колхицина в лечении 40 пациентов с подагрой.

1857 г. А. Б. Гарро (A. B. Garrod) разработал метод анализа для обнаружения мочевой кислоты при гиперурикемических состояниях, продемонстрировал наличие мочевой кислоты в хрящах па-

циентов с подагрой и сформулировал гипотезу о развитии подагрического артрита.

1961 г. Джозеф Холландер (Joseph Hollander) и Дэниел Мак-Карти (Daniel McCarty) показали наличие мононатриевого урата в клетках синовиальной жидкости больных подагрой.

1964 г. Майкл Леш (Michael Lesch), будучи студентом-медиком, сделал клиническое описание пациента с нейроповеденческими изменениями для своего наставника, Уильяма Найхена (William Nyhan), который описал полное отсутствие гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы — фермента, катализирующего реакции утилизации пуринов (синдром Леша–Найхена, Lesch–Nyhan).

12. Кто из знаменитых фламандских живописцев страдал подагрой?

Питер Поль Рубенс (Peter Paul Rubens) (1577–1640), портретист в стиле барокко, страдал от приступов лихорадки и артрита, которые приковали его к постели в возрасте 49 лет. В течение 10 лет эти приступы постоянно повторялись, затрудняя творчество и передвижения. Он умер от "лихорадки и подагры" в возрасте 63 лет. Некоторые расценивают изображения его рук как деформации, сходные с ревматоидным артритом.

13. Кто из американских президентов болел подагрой?

Джэймс Бучанан (James Buchanan) (1791–1868) и Мартин ван Бюрен (Martin van Buren) (1782–1862).

14. Чем болел Бетховен?

Людвиг ван Бетховен (Ludwig von Beethoven) (1770–1827) начал терять слух в возрасте 26 лет, к 49 годам был "глух, как камень", и умер 57-летним. Его глухота обычно расценивалась как следствие отосклероза или компрессии VIII пары нервов в результате болезни Педжета (Paget). Более глубокие исследования включали записи о ревматических атаках. Вагнер (Wagner) и Рокитанский (Rokitansky) описали посмертные изменения: "плотный свод черепа толщиной полдюйма, сморщенные слуховые нервы, истощенные конечности с кожными петехиями, цирроз печени с асцитом, большая селезенка и меловые отложения в почках". Эти находки требуют дифференциальной диагностики между менинговаскулярным сифилисом, саркоидозом и болезнью Уиппла.

15. Какие ревматические болезни встречались во время гражданской войны в Америке?

Медицинские архивы времен гражданской войны в Америке насчитывают описания 160 000 случаев "острого ревматизма", в основном острой ревматической лихорадки, которые могли быть инфекционным артритом или подагрой. Отмечено также более 260 000 случаев "хронического ревматизма", который мог быть хронической ревматической лихорадкой или реактивным артритом. 12 000 из этих пациентов были выписаны. Правильность клинических диагнозов установленных во время военных действий может подвергаться сомнению.

В 1863 г. генерал Ли (Robert E. Lee) описал приступы болей в груди, иррадиирующие в левое плечо и спину, диагностированные как ревматический перикардит. Ему назначили хинин. К 1870 г. эти боли появлялись в покое и, возможно, были следствием прогрессирования коронарного атеросклероза.

16. Имел ли Авраам Линкольн генетическое заболевание?

Дискуссия о том, страдал ли американский президент Авраам Линкольн синдром Марфана, аутосомно-доминантной патологией соединительной ткани, достигла национальных размеров, когда консультативный комитет провел молекулярно-генетическое тестирование его тканей, хранящихся в Национальном музее здоровья и медицины Военного института патологии. Фактически, ген FBN1 на хромосоме 15, несущий код для фибриллина, основного компонента внеклеточных фибрилл, является местом мутаций, приводящих к разнообразной патологии соединительной ткани, включая классический синдром Марфана. Так как описаны более 20 различных мутаций гена FBN1 или аномалий метаболизма фибриллина у пациентов с синдромом Марфана и даже у здоровых родственников и в контрольной группе, генетическое тестирование не является окончательным для уточнения этого диагноза.

Избранная литература

Appelboom T., de Boelpaepe C., Ehrlich G., Famaey J. P. Rubens and the question of antiquity of rheumatoid arthritis. JAMA, 245: 483–486, 1981.

Ball G. V. The world and Flannery O'Connor. In: Appelboom T. (ed.). Art, History and Antiquity of Rheumatic Diseases. Brussels, Elsevier Librico, 1987, 82–83.

Benedek T. History of the rheumatic diseases. In: Schumacher H. R. (ed.). Primer on the Rheumatic Diseases, 10th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 1993, 1–4.

Bollet A. J. Rheumatic diseases among Civil War troops. Arthritis Rheum., 34: 1197–1203, 1991.

Brewerton D., Caffrey M., Nicholls A. Ankylosing spondylitis and HLA-27. Lancet, 1: 904–907, 1973.

Francke U., Furthmayr H. Marfan's syndrome and other disorders of fibrillin. N. Eng. J. Med., 330: 1384–1385, 1995.

Homburger F., Bonner C. D. The treatment of Paoul Dufy's arthritis. N. Engl. J. Med., 301: 669–673, 1979.

Louie J. S. Renoir — His art and his arthritis. In: Appelboom T. (ed.). Art, History and Antiquity of Rheumatic Diseases. Brussels, Elsevier Librico, 1987, 43–45.

Mainwaring R. D. The cardiac illness of General Robert E. Lee. Surg. Gynecol. Obstet., 174: 237–244, 1992.

Marx R. The Health of the Presidents. New York, G. P. Putnam's Sons, 1960.

Palferman T. G. Beethoven: Medicine, music, and myths. Int. J. Dermatol., 33: 664–671, 1994.

Parish L. C. An historical approach to the nomenclature of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 6: 138–158, 1963.

Schlosstein L., Terasaki P., Bluestone R. High association of an HLA antigen, w27, with ankylosing spondylitis. N. Engl. J. Med., 288: 704–706, 1973.

Sharma O. P. Beethoven's illness: Whipple's disease rather than sarcoidosis? Int. J. Dermatol., 87: 283–286, 1994.

Shearer P. D. The deafness of Beethoven: An audiologic and medical overview. Am. J. Otol., 11: 370–374, 1990.

ГЛАВА 96. СЭР ВИЛЬЯМ ОСЛЕР, Я ПОЛАГАЮ

Sterling West, M.D.

1. Пациент с остеоартритом суставов кистей рук хочет знать, могло ли то, что он в молодости "хрустел" суставами, вызвать у него артрит. Каков Ваш ответ?

Суставная полость является пространством с отрицательным давлением по сравнению с окружающей атмосферой. Суставная синовиальная жидкость действует как адгезивный герметизатор, обеспечивающий скользящее движение хрящевых суставных поверхностей и эффективно противодействующий силам растяжения. При хрусте или треске в суставе происходит нарушение этой адгезивной связи. Внутри сустава возникает газовый пузырь, который и приводит к возникновению треска, с высвобождением энергии в виде тепла и звука. Для рассасывания этого рентгенологически различимого газового пузыря может потребоваться до 30 мин, пока не восстановится адгезивная связь посредством синовиальной жидкости, после чего сустав может снова "хрустеть". Хотя такой хруст в суставах и неприятен, но в настоящее время не имеется данных, указывающих, что он может приводить к остеоартриту суставов пальцев рук.

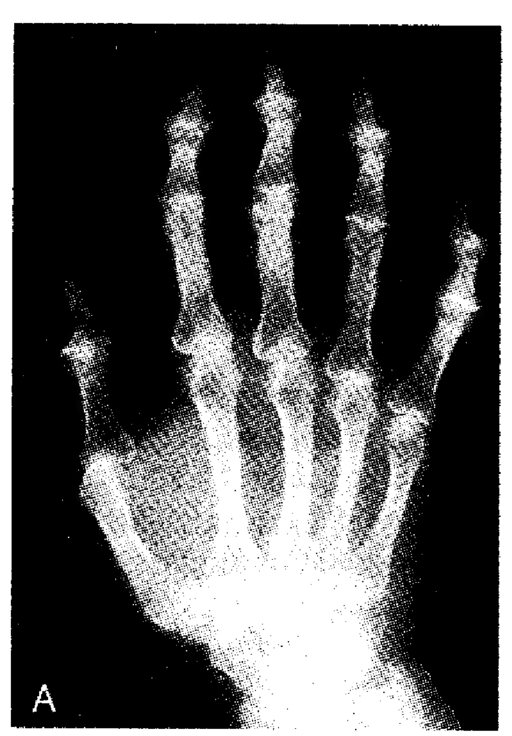
2. Мужчина 39 лет поступил с болью в правом плече, длящейся в течение 3 дней. Эта боль появилась после того, как он красил свой дом. Лихорадки нет. Объем движений в правом плечевом суставе полный, но движения болезненны. Нет местного повышения температуры, эритемы или опухоли. Пальпация сухожилия на передней поверхности плеча вызывает боль. Тест Спида (Speed) и проба Ергасона (Yergason) положительны. Каков диагноз? Какие тесты необходимы для подтверждения диагноза?

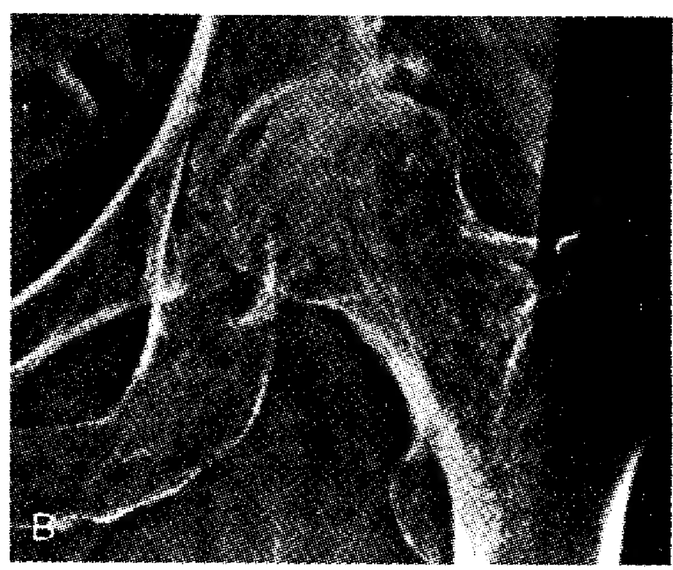
У этого пациента развился тендинит бицепса вследствие перенапряжения. Не нарушенный полный двигательный объем сустава, отсутствие признаков воспаления при физикальном обследовании и усиление симптоматики при напряжении подтверждают диагноз. Дополнительные лабораторные или рентгенографические исследования не нужны. (См. главу 66.)

3. Женщина 62 лет обратилась с жалобами на прогрессирующую в течение 5 лет боль в левой ноге. Прочтите описание случая и установите диагноз.

Пациентка жалуется на тупую боль в паху, иррадиирующую в медиальную часть бедра. Она также отмечает боли в кистях, стопах, коленях, шее и нижней части спины, хотя и в меньшей степени, чем в ноге. Эти боли появились около 10 лет назад. Опухоли, красноты и местного повышения температуры пациентка не отмечала. Осмотр суставов выявил наличие костных припухлостей в области дистальных и проксимальных межфаланговых суставов, ограничивающих полное сжатие кулака. Также имеются костные выступы на основаниях больших пальцев ног. Объем движений правого бедра в норме, объем сгибания левого бедра меньше 75°. Оба бедра ротируются кнаружи до 50° без появления боли. Внутренняя ротация правого бедра до 15° не вызывает боль, левое бедро ротируется внутрь только на 5–10°, при этом появляется боль. В обоих коленных суставах крепитации, опухоли и местного повышения температуры нет. Отмечается скрежет надколенника. На ногах имеется билатеральное увеличение больших пальцев, которые искрив-

лены и накладываются на другие пальцы. Первое плюснефаланговое сочленение выступает и несколько болезненно, но покраснения и повышения температуры нет. Хромает при ходьбе. Клинический анализ крови, электролиты, печеночные трансаминазы в норме, протеинурии нет. Рентгенограммы кисти и тазобедренного сустава представлены на рисунке. **Каков диагноз?**





У пациентки первичный генерализованный остеоартрит. Основным симптомом является дегенеративный тазобедренный артрит. Отсутствие воспалительной симптоматики, данные физикального обследования, нормальные лабораторные тесты и рентгенографическая картина подтверждают диагноз. На рентгенограмме тазобедренного сустава определяются сужение суставной щели в области максимального напряжения, склероз и образование остеофитов. Рентгенограмма кисти показывает классический признак "морской чайки" ("seagull") в проксимальных и дистальных межфаланговых суставах. Физикальное обследование выявило бы также наличие узлов Гебердена (Heberden) и Бушара (Bouchard). (См. главу 55.)

4. **Женщина 60 лет с длительным анамнезом ревматоидного артрита поступила для обследования по поводу возникновения болей и опухоли правого коленного сустава в течение последних двух дней. Прочитайте описание случая и поставьте диагноз.**

Артрит у этой пациентки хорошо контролировался метотрексатом, преднизоном и напроксеном. При обследовании выявлены: температура 38,5 °С; хроническая деформация суставов кистей, запястий и стоп без активного синовита. Правый коленный состав опухший, горячий и покрасневший. При движениях в суставе отмечается выраженная боль, сустав находится в положении сгибания на 30°. При анализе аспирированной синовиальной жидкости количество лейкоцитов 85 000/мм^3 с 95 % нейтрофилов. **Каков диагноз?**

Если у пациента с ревматоидным артритом один сустав гораздо более изменен ("не синхронизирован") по сравнению с другими, врач должен думать о септическом артрите. Лихорадка и значительное повышение количества лейкоцитов в си-

новиальной жидкости также соответствует этому диагнозу. Наиболее вероятным возбудителем в данной клинической ситуации является *Staphylococcus aureus*. (См. главу 42.)

5. **Вас попросили осмотреть 72-летнюю женщину с болями в правом коленном суставе. 3 дня назад она перенесла резекцию симптоматичной паратиреоидной аденомы. Прочитайте описание случая и поставьте диагноз.**

После операции отмечена транзиторная гипокальциемия, быстро устраненная соответствующей терапией. В течение года у пациентки возникали умеренные боли в правом колене при ходьбе на расстояние более одного квартала. Прошлой ночью у нее возникли боль и припухлость правого колена. Боль постоянно усиливалась в течение 12 ч и причиняла довольно выраженный дискомфорт. Травмы в анамнезе и системной симптоматики не было. В прошлом пациентка никогда не имела подобных явлений. При физикальном обследовании патологии не определяется, за исключением согнутого положения правого колена. Сустав горячий, опухший и несколько покрасневший. Попытка дальнейшего сгибания сустава вызывает усиление боли. Присутствует значительный выпот. При лабораторных тестах гематокритное число 34 %, количество лейкоцитов 12 300/мм^3, тромбоцитов — 256 000/мм^3, СОЭ 66 мм/ч, нормальное содержание электролитов; кальций — 8,7 мг/дл, креатинин — 1,5 мг/дл, альбумин — 3,3 г/дл, мочевая кислота — 8,2 мг/дл. Рентгенограмма представлена ниже. При артроцентезе получено 48 см^3 мутной белой жидкости. В синовиальной жидкости обнаружено 28 000/мм^3 лейкоцитов с 83 % нейтрофилов. При посеве культуры окраска грамотрицательная. При микроскопии синовиальной жидкости в поляризованном свете обнаружено наличие ромбовидных кристаллов с позитивным двойным лучепреломлением. **Каков диагноз?**



Диагноз — острая псевдоподагра, вызванная кристаллами кальция пирофосфата дигидрата. У пожилой женщины с постоперационным гиперпаратиреозом имеется хондрокальциноз мениска коленного сустава и острый моноартрит с ромбовидными кристаллами в синовиальной жидкости, дающими слабо позитивное двойное лучепреломление. Этот случай является классическим проявлением острой псевдоподагры. (См. главу 50.)

6. **Мужчина 50 лет поступил для обследования по поводу беспокоящей его в течение 1 мес сыпи. Ознакомьтесь с описанием случая и сформулируйте диагноз.** Сыпь не зудящая, локализуется на обеих нижних конечностях. Недавно пациент заметил небольшую язву на медиальной стороне левого мизинца. При осмотре обнаружен феномен Рейно, артралгии рук и коленей и тяжелые парестезии нижних конечностей. В анамнезе ИБС с аортокоронарным шунтированием (5 лет назад), осложненным в послеоперационном периоде эпизодом желтухи. На нижних конечностях определяется пальпируемая пурпура, распространяющаяся на бедра, с небольшой язвой на медиальной стороне левого мизинца. Умеренная гепатоспленомегалия. Кисти рук, пястно-фаланговые, проксимальные межфаланговые и коленные суставы болезненные, без опухоли и локального повышения температуры. Неврологическое обследование показало снижение чувствительности обеих ступней и лодыжек на уколы иглой и легкое прикосновение с отсутствием ахилловых рефлексов. Лабораторные анализы показали нормоклеточную, нормохромную анемию с показателем гематокрита, равным 34 %. Количество нейтрофилов и тромбоцитов нормальное, СОЭ 70 мм/ч. Концентрация креатинина нормальная (1,4 мг/дл), активность печеночных трансаминаз несколько повышена. Выявлена протеинурия 3+ с содержанием в осадке 5 лейкоцитов, 50 эритроцитов и редких скоплений эритроцитов в полях зрения. Ревматоидный фактор положительный в титре 1 : 2560, антинуклеарные антитела отрицательные. Электрофорез белков сыворотки показал поликлональную гаммапатию. Обнаружено заметное снижение содержания комплемента С4 (8 мг/дл) и нормальное содержание комплемента С3 (85 мг/дл). Биопсия одного из пораженных кожных участков нижних конечностей показала лейкоцитокластический васкулит. При тестировании нервной проводимости — диффузная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия. **Каков диагноз?**

Пальпирующаяся пурпура, артралгии и полинейропатия с небольшим повышением активности печеночных трансаминаз и положительным результатом анализа осадка мочи у мужчины соответствуют диагнозу смешанной криоглобулинемии. Пурпура является наиболее типичным проявлением криоглобулинемии с подтвержденным при биопсии лейкоцитокластическим васкулитом. Наличие послеоперационной желтухи в анамнезе и повышенные активности печеночных трансаминаз подтверждают диагноз гепатита С, который может наблюдаться более чем у 50 % пациентов со смешанной криоглобулинемией. Положительный ревматоидный фактор предполагает наличие смешанной (тип II или тип III) криоглобулинемии. Значительное снижение С4 при нормальном С3 типично для криоглобулинемии. (См. главу 35.)

7. **Женщина 50 лет жалуется на утомляемость и слабость. Прочитайте описание случая и поставьте диагноз.**

Пациентка считает, что эти симптомы прогрессируют в течение двух месяцев. Она работает в продуктовом магазине и ей стало трудно поднимать товары на верхние полки. Еще больше ее беспокоит то, что в последние несколько недель

стало сложно даже расчесывать волосы и подниматься по лестнице у себя дома. При ходьбе по ровной поверхности и выполнении ручной работы сложностей не возникало. Дискомфорт в мышцах или суставах пациентка отрицает. В последние 3 нед она заметила сыпь над суставами пальцев. Жалобы на чувство усталости, но лихорадки, озноба или снижения массы тела не отмечает. В анамнезе длительнотекущий гипотиреоз. Лечение включает прием конъюгированных эстрогенов и тиреоидного гормона. Пациентка выпивает 2–4 бокала вина в неделю. Члены семьи не имели мышечной патологии или ревматических заболеваний. При физикальном обследовании выявлены симметричная проксимальная мышечная слабость (оцененная приблизительно на 4–/5+). Сила дистальных мышц нормальная. Мышечной болезненности нет. Неврологическое обследование показало нормальные симметричные рефлексы и нормальную функцию черепных нервов. Корешковых симптомов не обнаружено. Суставы интактны. На коже обнаружена выпуклая фиолетового цвета сыпь в межфаланговых областях пальцев рук и околоногтевая эритема. В остальном физикальных патологических изменений не обнаружено. Лабораторные тесты: АсАТ 100 ед/л, АлАТ 150 ед/л, общий билирубин 0,8 мг/дл, нормальное содержание креатинина; анализ мочи без патологии, положительный тест на антинуклеарные антитела (титр 1 : 256) с неоднородной формой (отрицательный профиль антинуклеарных антител к SSA, SSB, RNP, Sm и dsДНК). СОЭ 25 мм/ч, КФК 1050 ед/л (норма < 200 ед/л).

Каков наиболее вероятный диагноз?

Жалобы пациентки на симметричную проксимальную мышечную слабость согласуются с диагнозом воспалительной миопатии. Физикальное обследование подтверждает наличие слабости, ограниченной проксимальной мускулатурой, и не обнаруживает признаков, характерных для невропатической этиологии заболевания. Результаты лабораторных анализов указывают на повреждение мускулатуры с повышением активности мышечных ферментов (КФК, АсАТ, АлАТ). Необходимо также обсудить другие возможные причины возникновения данной симптоматики. Учитывая гипотиреоз в анамнезе, неэффективность терапии или недостаточная заместительная терапия тиреоидным гормоном могут привести к возникновению мышечной слабости, а также к подъему КФК. Хотя положительный тест на антинуклеарные антитела увеличивает вероятность патологии соединительной ткани, например СКВ, дерматомиозита или системного склероза, анамнестических, физикальных или серологических подтверждений этому предположению нет. Миопатии, вызванные лекарственными препаратами, всегда следует предполагать, но пациентка не принимала препаратов, способных индуцировать миопатии. Наличие сыпи, характерной для дерматомиозита (папулы Готтрона), делает данный диагноз наиболее вероятным. Нейродиагностические исследования и/или биопсия мышц могут понадобиться для окончательного подтверждения диагноза воспалительной миопатии, хотя для диагностики достаточно характерных проявлений, сыпи и подъема активности мышечных ферментов. Поскольку дерматомиозит у взрослых сочетается с наличием рака примерно в 15 % случаев, еще до назначения соответствующей терапии показано исключение новообразования. (См. главу 24.)

8. Каков диагноз у пациента с длительным тяжелым артритом, рентгенограмма которого представлена на рисунке?

Этот пациент страдает хронической подагрой с тофусами. Рентгенографически определяются классические для данной патологии признаки: эрозии со склеротическими краями и нависающими кромками (второй межфаланговый сустав), кистозные

изменения, повреждение суставов с их расширением (третий пястно-фаланговый сустав), опухоли и узлы (тофусы) мягких тканей. (См. главу 49.)



9. **Женщина 38 лет обратилась по поводу болей и опухоли в икроножной мышце правой ноги. Прочитайте описание случая и определите диагноз.**

Боль появилась два дня назад в задней части икры, сутки назад присоединилась нарастающая опухоль и отек. Не было лихорадки, озноба, потливости, изменения физической активности. Травму ноги пациентка отрицает. Она вспомнила о двух эпизодах появления подобной опухоли ноги — 7 лет и 3 года назад. Первый эпизод прошел самостоятельно, но второй сопровождался одышкой и потребовалась госпитализация. Тогда был диагностирован тромбофлебит, и пациентка получала кумадин в течение 6 мес. В дальнейшем она чувствовала себя хорошо, и при контрольных медицинских осмотрах патологии не наблюдалось. Больная отрицает появление сыпи, болей или опухоли суставов, слабости, выпадения волос и фоточувствительности. Проблем с почками не было. У членов семьи не наблюдалось артритов, заболеваний соединительной ткани, кровотечений, патологии свертывающей системы крови. Пациентка замужем, имеет ребенка 12 лет. Роды были нормальные, но с тех пор она имела 3 неудачные беременности, закончившиеся спонтанными абортами на сроках 28, 14 и 30 нед.

При физикальном обследовании женщина выглядит здоровой, нормального телосложения. Кожа имеет сетчатый, "подобный кружеву" сосудистый рисунок на бедрах и верхних частях рук. Сыпь бледнеет при надавливании, не зудящая и безболезненная. Правая икра диффузно отечная, болезненная и несколько гиперемированная. Пальпируется плотный жгут, переходящий на заднюю дистальную часть бедра. На правой стопе отек 1–2+, при надавливании остаются ямки. В остальном физикальные данные без изменений. Результаты клинического и биохимического анализов крови и мочи в норме. Рентгенограмма грудной клетки без изменений. Серологическое тестирование: тест на антинуклеарные антитела положительный (титр 1 : 40), на ревматоидный фактор — отрицательный. Коагулограмма до начала терапии гепарином: протромбиновое время 12,9 с (норма

12,8–13,1 с), аЧТВ 47 с (норма 33–35 с), смесь с нормальной плазмой 1 : 1 дает аЧТВ 44,6 с. Тесты на антикардиолипиновые антитела (метод ELISA) показывают следующие результаты: IgG 48 ед (норма < 23) и IgM 6 ед (норма < 5). **Каков диагноз?**

Эта пациентка страдает первичным синдромом антифосфолипидных антител. В настоящее время она обратилась по поводу тромбоза глубоких вен правой ноги. Кроме того, в анамнезе имеется эпизод тромбоза глубоких вен с легочной эмболией и три спонтанных аборта на относительно поздних сроках беременности. Клиническое сочетание рецидивирующего тромбоза и абортов с аномалиями коагуляции позволяют диагностировать синдром антифосфолипидных антител. Эта пациентка имеет люпус-антикоагулянт (судя по удлинению аЧТВ), не корригируемый разведением нормальной плазмой 1 : 1. Дополнительное обследование должно включать процедуру нейтрализации тромбоцитов, чтобы убедиться, что удлинение аЧТВ корригируется добавлением замороженных тромбоцитов, а также определение ЧТВ в пробе со змеиным ядом (Рассела) (Russell viper venom time — RVVT), которое должно быть увеличенным. Данная пациентка также имеет антикардиолипиновые антитела, преимущественно типа IgG, как это установлено с помощью соответствующего исследования. (См. главу 27.)

10. **Женщина 69 лет обратилась с жалобами на сильные головные боли и 30-секундные эпизоды потери зрения на правый глаз, наблюдающиеся в течение 3 нед. Ознакомьтесь с описанием случая и установите диагноз.**

Головная боль характеризуется пациенткой как сверлящая и локализуется в правой височной области. Кроме того, больная отмечает боль и судороги в челюстных мышцах при жевании, артралгии, субфебрилитет, потерю массы тела на 5 фунтов (около 2,3 кг), боль и скованность в проксимальных мышцах. При обследовании температура 38 °С, болезненность при пальпации головы и обеих височных артерий, слабость плечевого пояса из-за боли. Глазное дно в норме. Выслушивается шум над левой сонной артерией. Лабораторные исследования: гематокритное число 35 %, количество лейкоцитов 11 500/мм^3, тромбоцитов 522 000/мм^3, СОЭ 110 мм/ч. **Каков диагноз и начальная терапия?**

У пациентки гигантоклеточный артериит. Появление головной боли, судорог челюстных мышц и симптомов ревматической полимиалгии в сочетании с болезненностью при пальпации головы и височных артерий, выраженным увеличением СОЭ являются типичными признаками данного заболевания. Диагноз необходимо подтвердить биопсией правой височной артерии. Из-за наличия транзиторной потери зрения следует немедленно начать терапию высокими дозами кортикостероидов (до получения результатов биопсии). (См. главу 31.)

11. **Мужчина 40 лет обратился по поводу язв на нижней части левой ноги, не поддающихся лечению в течение 1 мес. Прочитайте описание случая и обсудите возможный диагноз.**

У пациента хронический синусит в течение года, который недавно обострился. Пациент также отмечает субфебрилитет, непродуктивный кашель и отсутствие чувствительности в левой руке. При обследовании температура 38 °С, артериальное давление 150/90 мм рт. ст., язва нижней части левой ноги (см. рисунок), болезненность при пальпации синуса, снижение чувствительности левой руки. Со стороны органов грудной клетки патологии не выявлено. Рентгенографическое исследование показало наличие двустороннего хронического верхнечелюстного

синусита и двух инфильтратов-узлов в легких. Лабораторные тесты: гематокритное число 35 %, лейкоциты 12 000/мм^3, тромбоциты 490 000/мм^3, СОЭ 92 мм/ч. Биохимические тесты нормальные, кроме концентрации креатинина 1,6 мг/дл. Анализ мочи: протеинурия 1+ и умеренная гематурия. **Какие серологические тесты помогли бы подтвердить диагноз?**



У этого пациента имеется триада, включающая синусит, инфильтраты в легких и гломерулонефрит. Эта триада характерна для гранулематоза Вегенера (Wegener). Лихорадка, кожные язвы, неврологические симптомы и аномальные лабораторные тесты также иногда наблюдаются при этом заболевании. Серологический тест на антинейтрофильные цитоплазматические антитела (Ц-АНЦА), вероятно, будет положительным и поможет подтвердить диагноз. (См. главу 33.)

12. **Белый мужчина 26 лет обратился в клинику по поводу болей в нижней части спины, ягодицах и позвоночнике, длящихся около 1 года. Он жалуется на утреннюю скованность в течение 2 ч, которая уменьшается к полудню после выполнения различных движений и упражнений. Шесть месяцев назад перенес эпизод внезапно возникшей боли в правом глазу, который был расценен как ирит и купирован глазными каплями, содержащими стероиды. Отец пациента имел похожие боли в спине. При осмотре суставы не опухшие. Объем движений позвоночника (сгибание, разгибание, латеральная ротация и латеральный наклон) ограничен. Тест Генслена (Gaenslen) положительный. Каков диагноз?**

У пациента анкилозирующий спондилит. Стойкие боли в спине с воспалительными проявлениями, длительной утренней скованностью, уменьшающейся после упражнений; снижение объема движений в спине характерно для данного заболевания. Острый передний ирит также может быть проявлением этой серонегативной спондилопатии. Данное заболевание чаще всего возникает у молодых белых мужчин, может наблюдаться у нескольких членов семьи и быть сцеплено с геном HLA-B27. (См. главу 38.)

13. У 65-летнего мужчины на фоне полного благополучия нарушилась чувствительность в обеих руках. Установлен диагноз туннельного запястного синдрома, и симптоматика исчезла после раскрытия туннеля. Через 1 год он снова обратился к врачу из-за опухоли запястий и рук и повторного нарушения чувствительности рук. Прочитайте описание случая и поставьте диагноз.

Пациент отрицает лихорадку или анорексию, но жалуется на утомляемость и снижение массы тела на 20 фунтов (9 кг) в течение года. Опухоль запястий постоянная, но безболезненная и не связана с длительной утренней скованностью. Пациент заметил незначительную отечность рук, недавно появилась припухлость коленных и плечевых суставов. По внешнему виду — хронически больной человек. При осмотре обнаружен выраженный синовит обоих запястий с минимальной болезненностью и незначительным локальным повышением температуры. Такие же, но менее выраженные изменения имеются в пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставах обеих рук. Тест Тайнела (Tinel) положительный с обеих сторон. Имеется опухоль плечевых и коленных суставов, также с небольшой болезненностью и повышенной температурой. Лабораторные тесты показывают нормальное количество форменных элементов крови. Биохимические тесты также нормальные. Концентрация тиреостимулирующего гормона в норме. Протеинурия 2+. СОЭ 65 мм/ч. Тесты на ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела отрицательные. Электрофорез белков сыворотки показывает наличие моноклонального (лямбда) спайка IgG. На радиограммах запястий видны кистозные изменения. **Каков диагноз?**

Первичный системный амилоидоз. Нейропатические проявления (обычно туннельный запястный синдром) наблюдаются примерно у 20 % пациентов с первичным амилоидозом. Появление синдрома у мужчины старше 40 лет, а также рецидивы после раскрытия туннеля должны наводить на мысль об амилоидозе. Утомляемость и снижение массы тела, хотя и являются неспецифическими признаками, часто наблюдаются при амилоидозе. Клиническая картина, сходная с ревматоидным артритом, наблюдается у 7 % пациентов. Признаками, позволяющими отличить амилоидную артропатию от ревматоидного артрита, являются относительно мало выраженные суставные симптомы: умеренные болезненность и повышение температуры суставов, несмотря на выраженный синовит, отсутствие ревматоидного фактора и костные кистозные изменения (не эрозивные) на рентгенограммах. (См. главу 77.)

14. Мужчина 45 лет повторно обращается после первого визита неделю назад, когда он жаловался на боли и отечность рук, длящиеся уже в течение 6 мес. Прочитайте описание и поставьте диагноз.

При первом визите пациент отрицал утреннюю скованность, лихорадку, снижение массы тела и травмы суставов. В остальном он был здоров, хотя и отмечал некоторое усиление утомляемости за последние 6 мес. Он не принимал наркотики, не курил и не потреблял алкоголь. В семейном анамнезе "ревматоидный артрит" у брата, дядя страдает циррозом печени. При физикальном осмотре обнаружен плотный синовиальный отек с умеренной болезненностью 2–5-го пястно-фаланговых сочленений и суставов запястья с обеих сторон. Эритема и местное повышение температуры отсутствовали. В остальном физикальные данные без особенностей, за исключением умеренной гепатомегалии. Клинический анализ крови, биохимические тесты нормальные. СОЭ 10 мм/ч. Активности АсАТ и АлАТ при повторном исследовании в норме. Рентгенограммы кистей рук представлены ниже. **Каков диагноз?**



Клинические проявления и рентгенографические данные характерны для гемохро матоза. Имеется дегенеративный артрит 2–5-го пястно-фаланговых суставов с за метным сужением суставных щелей, образованием субхондральных кист, склерозом и большими крючковидными остеофитами. В данном случае хондрокальциноз от сутствует, но может быть выявлен на рентгенограмме в 30–60 % случаев. Не исклю чается также дегенеративный артрит лучезапястных суставов.

Гемохроматоз необходимо предполагать при дифференциальной диагностике се ронегативного полиартрита, особенно у мужчин среднего возраста с поражением пяс тно-фаланговых суставов. В процесс иногда вовлекаются запястные, коленные суста вы, голеностопные и межфаланговые суставы. Типичными признаками являются плотный отек суставов с умеренной болезненностью и нормальной местной темпера турой, без эритемы и утренней скованности. Диагноз подтверждается сопутствующей гепатомегалией, аномальными печеночными функциональными тестами и семейным анамнезом артрита и цирроза печени. Гемохроматоз наследуется по аутосомно-рецес сивному типу. Исследование концентрации железа в плазме и биопсия печени для оп ределения содержания железа подтвердят этот диагноз. (См. главу 61.)

15. Женщина 32 лет обратилась с жалобами на появление болей и изменение цвета кожи пальцев рук при погружении их в холодную воду. Пальцы сначала становятся белыми, затем синими и иногда — красными, появляется боль. Такое состояние наблюдается в течение 2 лет. При осмотре на лице — несколько телеангиэктазий и вокруг ногтевых валиков — расширенные выступающие капилляры. Какой серологический тест может помочь в диагностике?

У пациентки феномен Рейно, характеризующийся классическими трехцветными изменениями пальцев рук на холоде. Наличие телеангиэктазий на лице и аномальных капилляров вокруг ногтевых валиков позволяет предположить, что у пациентки в дальнейшем не исключено развитие ограниченной склеродермии (симптомокомплекс CREST). Положительный анализ на антицентромерные антитела помогает подтвердить диагноз. (См. главы 22 и 78.)

16. Белая женщина 35 лет обратилась с жалобами на диффузные, длящиеся в течение, по крайней мере, 5 лет боли, которые постепенно усиливаются. Прочитайте описание случая и определите диагноз.

Пациентка также жалуется на утомляемость, скованность, головные боли, непереносимость холода, трудности при засыпании, проявление синдрома раздраженного кишечника. Она отмечает наличие стрессовой ситуации дома из-за грубости мужа и хронически не справляется с работой. Результаты осмотра нормальные, за исключением наличия билатеральных болезненных точек в затылочной области, трапециевидных мышцах, ромбовидных мышцах, латеральных надмыщелковых областях локтей, нижней части спины, ягодицах, области вертельной сумки и медиальных частях коленей. Результаты лабораторных тестов и радиографических исследований нормальные. В частности, количество форменных элементов крови, СОЭ, биохимические анализы, исследования функции щитовидной железы и активность креатинфосфокиназы в пределах нормы. **Каков диагноз? Какое еще необходимо обследование?**

Пациентка страдает фибромиалгией. Длительность симптоматики, разнообразие жалоб, отсутствие патологических изменений при осмотре, за исключением болезненных точек характерной локализации, и нормальные результаты лабораторных тестов помогают подтвердить диагноз, который устанавливается только на основании клинических данных без специфических лабораторных тестов. Дальнейшего обследования не требуется. (См. главу 65.)

17. Женщина 45 лет обратилась с жалобами на припухлость и боли в пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых сочленениях, запястьях, левом коленном суставе, голеностопных и плюснефаланговых суставах. Прочитайте описание случая и установите диагноз.

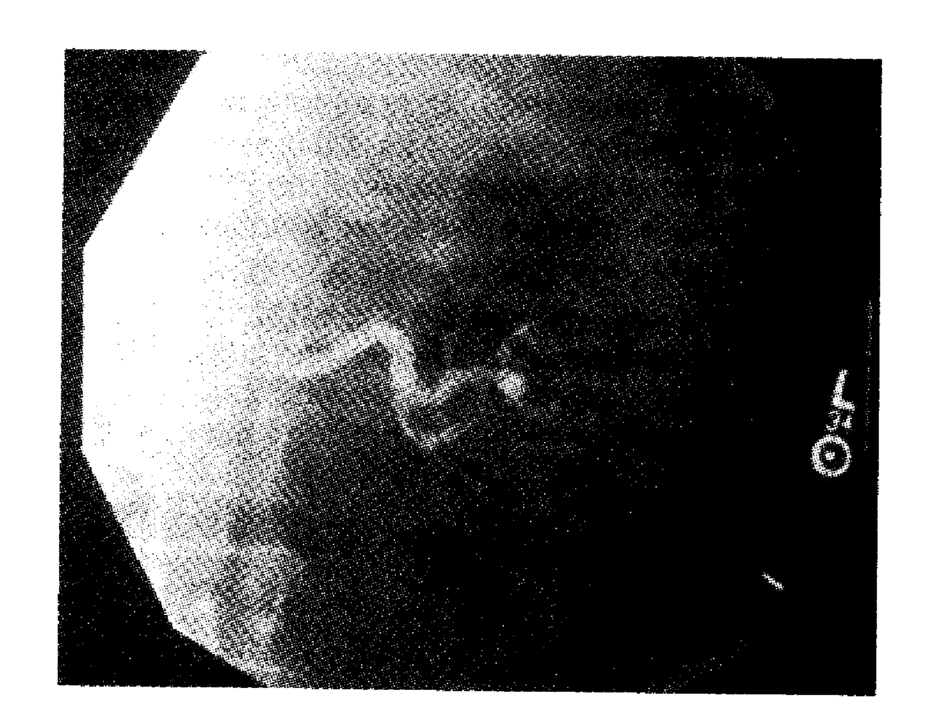
Пациентка жалуется на утреннюю скованность, длящуюся несколько часов, утомляемость и недомогание. Она принимала ибупрофен с некоторым улучшением. При физикальном обследовании определяются мягкие опухоли, местное повышение температуры, болезненность и ограничение объема движений в перечисленных выше суставах. На разгибательной поверхности обеих рук в области олекранона заметны узелки. Лабораторные тесты: гематокритное число 35 %, количество лейкоцитов 7200/мм^3, тромбоцитов 480 000/мм^3. Биохимические показатели, концентрации печеночных трансаминаз и мочевой кислоты в норме. Тест на ревматоидный фактор положительный (титр 1 : 640), на антинуклеарные антитела — отрицательный. СОЭ 45 мм/ч. Рентгенограммы кистей рук выявляют ранние эрозии пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов. **Каков диагноз?**

У пациентки — ревматоидный артрит. Постепенное начало симметричного полиартрита, поражающего мелкие суставы кистей, запястий и стоп в сочетании с пролонгированной утренней скованностью и ревматоидными узелками, соответствует критериям данного заболевания. Положительный тест на ревматоидный фактор и эрозии кистей рук на рентгенограммах подтверждают диагноз. Подъем СОЭ, анемия вследствие хронического заболевания и повышенное количество тромбоцитов являются отражением системного воспалительного процесса, вызванного ревматоидным артритом. (См. главу 19.)

18. Мужчина 44 лет поступил в больницу с жалобами на боли в животе, снижение массы на 6,8 кг, лихорадку, утомляемость и неустойчивость при опоре на правую ногу. В анамнезе — частые внутривенные инъекции наркотических препаратов. Абдоминальная ангиограмма приведена ниже. Каков диагноз?

Узелковый периартериит. Проявления мультисистемного заболевания в сочетании с абдоминальной ангиограммой, показывающей наличие аневризм абдоминальных и

почечных сосудов, характерны для васкулита. На основании анамнеза (частые вну-
риренные инъекции) можно предполагать положительный тест на гепатит B. (См.
главу 32.)



19. Женщина 56 лет обратилась с жалобами на опухоль правой щеки. Ознакомьтесь с описанием случая и сформулируйте диагноз.

5 лет назад пациентка впервые испытала ощущения "песка" в глазах и сухости во рту, которые стали прогрессивно усиливаться. У нее также множественный кариес зубов. За 3 мес до обращения к врачу появилась болезненная опухоль правой щеки, а также диффузные артралгии. Осмотр выявил выраженную сухость глаз и слизистой оболочки рта, плохое состояние зубов и припухлую, безболезненную околоушную слюнную железу справа. Тест Ширмера (Schirmer) и тест с бенгальским розовым положительные. Лабораторные тесты: гематокритное число 35 %, количество лейкоцитов 3200/мм^3, СОЭ 107 мм/ч. Анализы крови в пределах нормы. Повышены концентрации IgG и IgM. Положительные тесты на ревматоидный фактор (титр 1 : 640) и на антинуклеарные антитела (титр 1 : 256) с неоднородной формой. **Каков диагноз?**

У пациентки первичный синдром Шегрена, являющийся самым распространенным аутоиммунным заболеванием у женщин среднего возраста. Сочетание сухости слизистых оболочек, кариеса зубов, опухоли околоушных слюнных желез и серологических аномалий характерно для данной патологии. Можно ожидать наличие у этой пациентки антител к антигенам SS-A и/или SS-B. (См. главу 26.)

20. Мужчина 24 лет, строительный рабочий, обратился с жалобами на болезненность и припухлость колена, появление струпьев на подошвах. Указанные явления появились 2 мес. назад. Прочитайте описание случая и поставьте диагноз.

В прошлом травм колена не было. Опрос пациента не дал ничего примечательного кроме двух фактов. Во-первых, пациент вспомнил о коротком эпизоде появления "розовой окраски глаза" 3 нед назад, что было "едва заметным". Во-вторых, два раза возникали боли при мочеиспускании. Пациент сексуально активен, имеет несколько партнерш. Температура тела 38,2 °C. Внешний вид характерен для

работника физического труда. Обследование глаз не выявило воспалительных изменений. Осмотр горла, однако, обнаружил шелушение на слизистой оболочке твердого нёба. Колено явно опухшее, теплое на ощупь, фиксировано на 30°. Полностью разогнуть колено не удается, надколенник баллотирует. Два пальца правой ноги диффузно опухшие и болезненные. В остальном мышечно-скелетная система нормальная, включая спину. На подошвенных поверхностях стоп имеются множественные бессимптомные папулезные высыпания (см. рисунок). При осмотре наружных половых органов обнаружено наличие безболезненных поверхностных язв на головке полового члена и в области отверстия мочеиспускательного канала. Выделений из уретры не выявлено. При ректальном исследовании определяется несколько болезненная и увеличенная предстательная железа. Скрытой крови в кале не обнаружено. **Каков диагноз?**



Клиническое сочетание конъюнктивита ("розовая окраска глаза"), уретрита и артрита является классическим проявлением синдрома Рейтера. У данного пациента дополнительное наличие опухших пальцев, безболезненных язв ротовой полости, бленноррагической кератодермии (см. рисунок) и кольцевого баланита подтверждает диагноз. Кроме того, возможна урогенитальная патология, вызванная хламидиями (*Chlamydia*); при диагностике необходимо учитывать данные анамнеза, наличие умеренного простатита и повреждения кожи и слизистых оболочек. (См. главу 40.)

21. **Чернокожая женщина 26 лет обратилась по поводу полиартрита мелких суставов кистей рук, запястий, коленей и стоп, наблюдающегося в течение 6 мес. Прочитайте описание случая и установите диагноз.**

2 мес назад пациентка заметила, что начала терять волосы. 4 нед назад она поехала в отпуск на Гавайи, где у нее после пребывания на солнце появилась эритематозная сыпь на лице и верхней части туловища. Температура тела 38 °С, пульс 120 в мин, артериальное давление 140/100 мм рт. ст. Имеется эритематозная сыпь на щеках и носе, а также пятнистая алопеция без следов расчесов. Кроме того, выявлены синовиты пястно-фаланговых, межфаланговых суставов, запястий, плюснефаланговых суставов. Лабораторные тесты: гематокритное число 32 %, лейкоциты 2400/мм^3, тромбоциты 110 000/мм^3, креатинин 1,8 мг/дл. Анализ мочи: протеинурия 3+, 5–10 эритроцитов и лейкоцитов в поле зрения, несколько гранулярных цилиндров. **Каков диагноз?**

Пациентка страдает СКВ. Молодая черная женщина с мультисистемной патологией включающей полиартрит, алопецию, фоточувствительность, сыпь на скулах, нефрит и гематологические аномалии (лейкопения и тромбоцитопения) — типичная картина данного заболевания. Можно ожидать наличие положительного теста на антинуклеарные антитела, повышенной концентрации антител к ДНК и сниженного содержания компонентов комплемента С3 и С4.

22. Женщина 28 лет поступила в больницу с двухдневным анамнезом суставных болей. Прочитайте описание случая и поставьте диагноз.

Боли первоначально возникли в правом голеностопном суставе, затем мигрировали к левому колену, далее к правому запястью, которое стало болезненным, теплым на ощупь и припухшим. Пациентку лихорадило, она обнаружила несколько безболезненных геморрагических высыпаний на коже верхних и нижних конечностей. Воспалительных заболеваний тазовых органов не было. Пациентка сексуально активна. Менструальный цикл начался 3 дня назад. Температура тела 38,5 °С, сильно опухшее и болезненное правое запястье с локально повышенной температурой и эритемой вдоль сухожилий разгибателей, а также над суставом. На руках и ногах — местами рассеянные геморрагические папулы. Лабораторные тесты: лейкоциты 13 500/мм^3 с 93 % нейтрофилов и 5 % палочко-ядерных форм. Рентгенография показывает наличие опухоли мягких тканей запястья. **Каков диагноз?**

Мигрирующий полиартрит, в конечном итоге фиксирующийся на одном из суставов, сопровождающийся лихорадкой и кожной сыпью у сексуально активной женщины,— характерная картина диссеминированной гонококкемии. Начало заболевания в первую неделю менструации также типична. (См. главу 42.)

23. Кто сказал: “Секрет надоедливого человека заключается в том, чтобы рассказывать все”?

Вольтер (1694–1778). Эта книга, несомненно, скрыла некоторые “ревматологические секреты”, которые читатель, быть может, посчитает необходимыми включить в следующее издание. Пожалуйста, напишите редактору о Ваших предложениях или “секретах”.

Предметный указатель

Номера страниц, выделенные жирным шрифтом, соответствуют целым главам

Б

В

Г

Д

Ж

З

И

К

Л

М

Н

О

С

Т

У

Ф

Х

Ц

Ш

Э

Я